

The background is a solid light pink color. Scattered throughout are various stylized illustrations of biological entities. There are several clusters of small red and blue dots, resembling bacteria or viral particles. There are also larger, more complex structures with red and white branching or filamentous forms, possibly representing antibodies or immune cells. A large, light blue, oval-shaped cell with a pinkish-purple nucleus is prominent in the lower left. Another similar cell is in the upper right. A large, light pink, oval-shaped cell with a dark red, multi-lobed nucleus is in the lower right. The overall style is that of a hand-drawn or painted illustration.

Иммунопатология

Учебное пособие

**Зорников Д.Л.
Литусов Н.В.
Новоселов А.В.**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
УРАЛЬСКИЙ ОКРУЖНОЙ ЦЕНТР ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД

Иммунопатология

Учебное пособие

**Зорников Д.Л.
Литусов Н.В.
Новоселов А.В.**

ЕКАТЕРИНБУРГ, 2017

УДК 571.27

Зорников Д.Л., Литусов Н.В., Новоселов А.В. Иммунопатология. – Екатеринбург, Издательство УГМУ, 2017, 35 с.

РАССМОТРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ИЗДАНИЮ (ПУБЛИКАЦИИ) МЕТОДИЧЕСКОЙ КОМИССИЕЙ УКРУПНЕННОЙ ГРУППЫ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ «НАУКИ О ЗДОРОВЬЕ. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» (ПРОТОКОЛ №4 от 24.11.2017)

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ "ОБЩЕЙ ИММУНОЛОГИИ".

СОСТАВИТЕЛИ:

Зорников Данила Леонидович, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Литусов Николай Васильевич, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Новоселов Алексей Владимирович, руководитель Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора

Рисунки: Зорников Данила Леонидович

Титульный рисунок: Чебыкина Валерия Александровна

РЕЦЕНЗЕНТ:

Базарный Владимир Викторович, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ссылка для скачивания используемых иллюстраций:

<https://yadi.sk/d/x9wN2NIV3Pr3FZ>

Екатеринбург, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие

Список сокращений

Глава 1. Механизмы формирования иммунологической толерантности

- 1.1. Понятие об иммунологической толерантности и толерогены
- 1.2. Центральная толерантность и механизмы ее формирования
- 1.3. Периферическая толерантность и механизмы ее формирования
- 1.4. Иммунопривилегированные ткани организма человека

Глава 2. Развитие иммунного ответа на собственные антигены организма

- 2.1. Механизмы развития аутоиммунного ответа
 - 2.1.1. Нарушение целостности гистогематических барьеров
 - 2.1.2. Активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов при попадании в организм перекрестно-реагирующих микробных антигенов (молекулярная мимикрия)
 - 2.1.3. Активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в воспалительном очаге за счет высокой концентрации провоспалительных цитокинов
 - 2.1.4. Переключение на новые эпитопы в ходе реализации противoinфекционного иммунного ответа
 - 2.1.5. Снижение активности регуляторных Т-клеток
 - 2.1.6. Появление неоантигенов
- 2.2. Механизмы развития аутоиммунных заболеваний

Глава 3. Общая характеристика реакций гиперчувствительности

- 3.1. Классификация реакций гиперчувствительности
- 3.2. Роль гиперчувствительности в развитии инфекционных и аутоиммунных заболеваний

Глава 4. Гиперчувствительность 1 типа

- 4.1. Аллергены
- 4.2. Иммунологические и патогенетические механизмы развития гиперчувствительности 1 типа
- 4.3. Анафилактический шок и бронхиальная астма
- 4.4. Иммуноterapia аллергических заболеваний

Глава 5. Гиперчувствительность 2 типа

- 5.1. Условия развития гиперчувствительности 2 типа
- 5.2. Антигены эритроцитов человека, базальной мембраны и эпидермиса
- 5.3. Иммунологические и патогенетические механизмы развития гиперчувствительности 2 типа
- 5.4. Резус-конфликт и трансфузионные реакции
- 5.5. Лекарственная иммунная гемолитическая анемия

Глава 6. Гиперчувствительность 3 типа

- 6.1. Механизмы элиминации иммунных комплексов из организма
- 6.2. Условия и механизмы развития гиперчувствительности 3 типа
- 6.3. Сывороточная болезнь и реакция Артюса
- 6.4. «Легкое фермера» и «легкое голубевода»

Глава 7. Гиперчувствительность 4 типа

- 7.1. Иммунологические механизмы развития и варианты гиперчувствительности 4 типа
- 7.2. Контактная гиперчувствительность
- 7.3. Гиперчувствительность туберкулинового типа
- 7.4. Гранулематозная гиперчувствительность

Глава 8. Механизмы развития некоторых иммунопатологических заболеваний

- 8.1. Острая ревматическая лихорадка и постстрептококковый гломерулонефрит
- 8.2. Системная красная волчанка
- 8.3. Рассеянный склероз

Глава 9. Иммунодефицитные состояния

- 9.1. Механизмы развития первичных и вторичных иммунодефицитов
- 9.2. Принципы коррекции первичных и вторичных иммунодефицитов

Контрольные вопросы

Список рекомендованной литературы

ПРЕДИСЛОВИЕ

Адекватное функционирование иммунной системы человека обеспечивает целостность тканей и постоянство антигенного состава организма. Несмотря на наличие огромного количества микробов в окружающем нас мире, инфекционные заболевания у отдельных индивидуумов развиваются редко, хотя и занимают заметную долю в структуре смертности. Онкологические заболевания, безусловно являющиеся тяжелым бременем современного общества, также развиваются у относительно невысокого процента популяции за счет эффективного удаления трансформированных клеток факторами иммунной системы.

Однако, проверенные временем в процессе длительной эволюции иммунологические механизмы, к сожалению, не являются совершенными. В некоторых случаях деструктивный потенциал иммунной системы может быть обращен против собственных тканей организма (см. главу 2).

Причиной деструктивных реакций со стороны иммунной системы является либо появление аутореактивных клонов лимфоцитов при несостоятельности механизмов центральной и периферической толерантности, либо неадекватная реакция на попадание в организм некоторых экзогенных антигенов. Повреждение тканей организма при иммунопатологии может быть опосредовано несколькими механизмами, при этом сами иммунопатологические реакции зачастую принято называть термином «гиперчувствительность» (см. главы 3-7).

Таким образом, иммунный ответ может быть нормальным и полноценным, если он развивается против опасных для человека антигенов (например, микробных) или если он не развивается в отношении собственных антигенов организма (иммунологическая толерантность). С другой стороны, иммунный ответ может быть патологическим: либо неадекватной силы, либо против собственных антигенов.

В настоящем пособии отражены современные представления о молекулярных механизмах развития иммунопатологических процессов. Кроме того, даны базовые принципы диагностики, коррекции и профилактики некоторых из этих состояний. Пособие не исчерпывает всех имеющихся данных в изучаемой области. Некоторые аспекты намеренно упрощены для удобства восприятия материала.

В последней главе пособия даны краткие представления об иммунодефицитных состояниях: причинах и механизмах их развития, принципах коррекции данных состояний.

Настоящее пособие рассчитано на читателя, изучившего основы нормального функционирования иммунной системы человека. Рекомендуемая для изучения литература, представлена в конце пособия. Базовые понятия и схемы, используемые в учебном курсе иммунологии на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии, кратко изложены в пособии «Основы противоинфекционной иммунологии».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аббревиатура	Расшифровка	Русскоязычный эквивалент
ADCC	Antibody-dependent cell cytotoxicity	Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
APC	Antigen-presenting cell	Антигенпрезентирующая клетка
CD	Cluster of differentiation	Кластер дифференцировки
Fab	Fragment antigen-binding	Антигенсвязывающий фрагмент
FASR	Fas receptor	Fas рецептор
FASL	Fas ligand	Fas лиганд
Fc	Fragment crystallizable region	Кристаллизуемый фрагмент
Ig	Immunoglobulin	Иммуноглобулин
IL	Interleukin	Интерлейкин
MAC	Membrane attack complex	Мембрано-атакующий комплекс
MHC	Major histocompatibility complex	Главный комплекс гистосовместимости
MS	Multiple sclerosis	Рассеянный склероз
NK cell	Natural killer cell	Натуральный киллер
pMHC	Peptide-MHC complex	Комплекс пептид-MHC
SLE	Systemic lupus erythematosus	Системная красная волчанка
T cell	T cell=T lymphocyte	T-лимфоцит
TGF- β	Transforming growth factor beta	Трансформирующий фактор роста бета
Th	T helper cell	T хелперный лимфоцит, Т-хелпер
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha	Фактор некроза опухолей альфа
Treg	Regulatory T cell	Регуляторный Т-лимфоцит

ГЛАВА 1. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

1.1. Понятие об иммунологической толерантности и толерогены

Иммунологической толерантностью называют состояние ареактивности к определенным антигенам. Другими словами – это способность иммунной системы «не замечать» определенные антигены, как правило, являющиеся компонентами собственных тканей организма. В свою очередь **толерогенами** называют антигены, индуцирующие развитие толерантности.

Наиболее важным для человека является толерантность к собственным антигенам – **ауто толерантность**. Ее формирование происходит преимущественно в пренатальном (дородовом) и раннем постнатальном (послеродовом) периодах в первичных органах иммунной системы. В дальнейшем толерантность поддерживается за счет различных механизмов во вторичных лимфоидных органах и отдельных тканях организма.

Кроме ауто толерантности может развиваться и толерантность к экзогенным антигенам. Как правило, это антигены, попадающие в организм через желудочно-кишечный тракт.

Толерантность является антигеноспецифичным процессом, то есть формируется только в ответ на индуцировавший ее антиген, в то время как на другие антигены будет развиваться полноценный иммунный ответ.

1.2. Центральная толерантность и механизмы ее формирования

Формирование **центральной толерантности** происходит в первичных (центральных) органах

иммунной системы: тимусе и красном костном мозге (отсюда и название термина). Этот процесс обеспечивается за счет негативной селекции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов ([рисунок 1.1](#)). Суть негативной селекции заключается в том, что лимфоциты, распознавшие присутствующие в тимусе или костном мозге антигены, подвергаются апоптозу. В результате этого процесса не остается клонов Т- и В-лимфоцитов, способных распознавать собственные антигены, присутствующие в первичных лимфоидных органах.

Центральная толерантность преимущественно формируется в пренатальном и раннем постнатальном периодах. Так, введение антигена эмбрионам мышей приводит к формированию толерантности. Однако пролиферация и дифференцировка лимфоцитов продолжают и после рождения. Механизмы центральной толерантности эффективно функционируют на протяжении всей жизни индивидуума, обеспечивая селекцию лимфоцитов. Отсюда следует, что решающим фактором в развитии толерантности или иммунного ответа является степень зрелости лимфоцита в момент контакта с антигеном: если лимфоцит незрелый, то индуцируется его гибель и развивается толерантность к данному антигену, если же лимфоцит уже достаточно дифференцирован, то скорее разовьется иммунный ответ на антиген.

В то же время, в костном мозге и тимусе присутствуют не все антигены организма. Например, отсутствуют антигены органов, находящихся за гистогематическими барьерами (гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный и др.). Поэтому существуют периферические механизмы поддержания толерантности, не зависящие от функционирования тимуса и костного мозга.

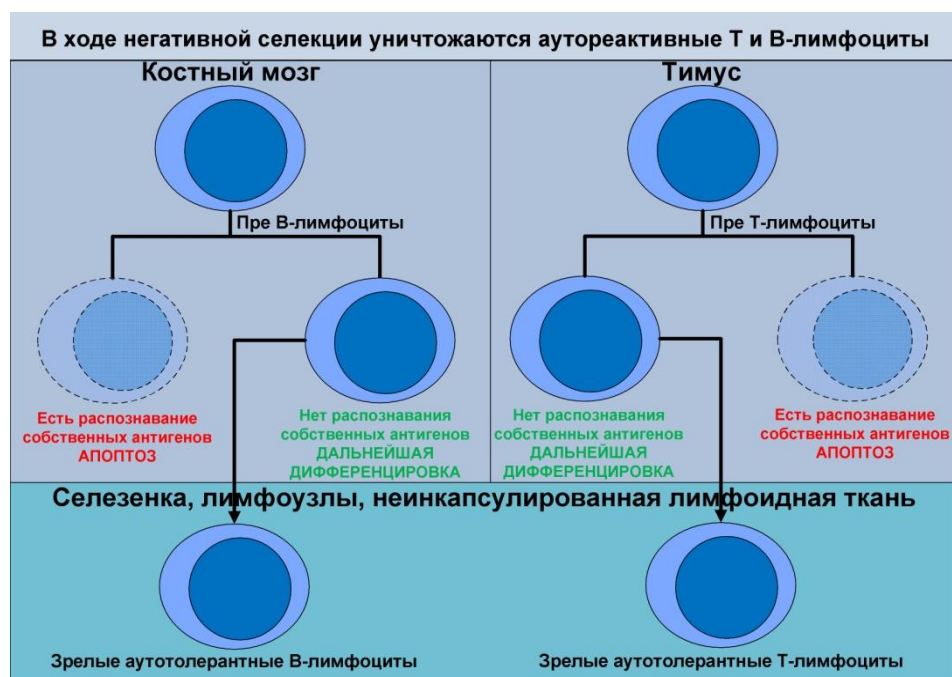


Рисунок 1.1. Негативная селекция Т и В-лимфоцитов. Предшественники Т и В-лимфоцитов проходят процесс негативной селекции в тимусе и костном мозге соответственно. Распознавшие антигены организма лимфоциты подвергаются апоптозу, тогда как толерантные к собственным антигенам клетки получают сигнал, необходимый для выживания и дальнейшей дифференцировки. В результате большинство аутореактивных клонов погибает в ходе данного процесса, а выжившие ауто толерантные клоны дифференцируются в зрелые Т и В-лимфоциты и мигрируют во вторичные органы иммунной системы.

Название механизма	Описание механизма
Секвестрация антигенов с помощью гистогематических барьеров	Тканевые барьеры, отделяющие лимфоциты от антигенов (физическая недоступность антигенов)
Наличие регуляторных Т-клеток	Подавление развития клеточного иммунного ответа за счет продукции противовоспалительных цитокинов популяцией регуляторных Т-клеток
Формирование анергии лимфоцитов	Неспособность лимфоцитов к активации без наличия костимулирующих молекул (цитокинов или поверхностных молекул на антигенпрезентирующих клетках)

1.3. Периферическая толерантность и механизмы ее формирования

Периферической толерантностью называют комплекс механизмов, реализующихся за пределами первичных (центральных) органов иммунной системы и обеспечивающих поддержание ареактивности клонов Т и В-лимфоцитов к определенным антигенам. Можно выделить несколько таких механизмов ([таблица 1.1](#)):

- физическое ограничение (секвестрация) антигенов с помощью гистогематических барьеров;
- наличие регуляторных иммунных клеток, подавляющих развитие выраженного иммунного и воспалительного ответов;
- формирование анергии лимфоцитов – неспособности активироваться после распознавания антигена из-за отсутствия костимулирующих сигналов.

Секвестрация антигенов с помощью гистогематических барьеров

Зрелые лимфоциты локализуются преимущественно в периферических лимфоидных органах и

Таблица 1.1. Основные механизмы, способствующие поддержанию ауто толерантности в периферических органах иммунной системы и тканях организма. Для поддержания ауто толерантности за пределами тимуса и костного мозга существует несколько механизмов. Часть тканей организма (иммуопривилегированные ткани) отделены от клеток иммунной системы гистогематическими барьерами. Регуляторные Т-клетки и вырабатываемые ими цитокины препятствуют развитию воспаления и клеточно-опосредованного иммунного ответа. Отсутствие костимулирующих сигналов после распознавания антигена приводит к развитию анергии лимфоцита.

тканях. Часть лимфоцитов циркулируют в крови, с током которой попадают в различные органы и ткани. Некоторые органы отделены от крови непроницаемыми для неактивированных лимфоцитов барьерами. Например, центральная нервная система отделена гематоэнцефалическим барьером, глаза – гематофтальмическим барьером, яички – гематотестикулярным барьером; во время беременности между матерью и плодом формируется гематоплацентарный барьер.

Регуляторные иммунные клетки

Среди CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов существуют субпопуляции регуляторных клеток, вырабатывающих противовоспалительные цитокины: интерлейкин-4, интерлейкин-10 (IL4 и IL10) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β). Данные клетки могут либо полностью блокировать активацию Т-лимфоцитов, либо обуславливать развитие гуморального иммунного ответа, который вызывает не настолько выраженное повреждение тканей как клеточный иммунный ответ ([рисунок 1.2](#)).

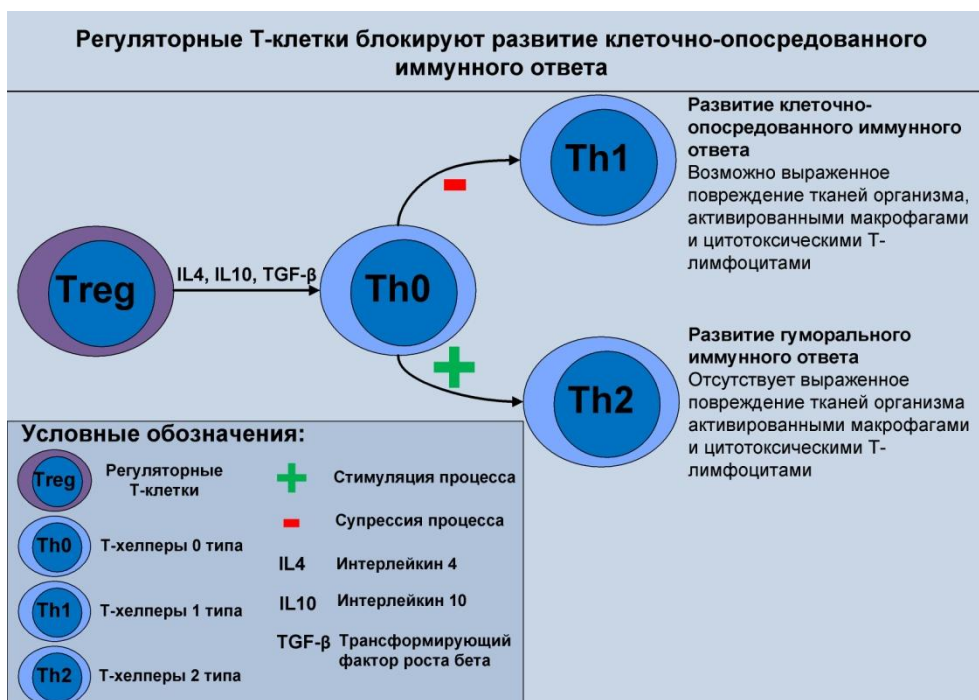


Рисунок 1.2. Роль регуляторных Т-клеток в поддержании периферической толерантности. Данная популяция клеток синтезирует ряд противовоспалительных цитокинов, которые снижают интенсивность воспалительной реакции и направляют развитие иммунитета преимущественно по Th2-зависимому (гуморальному) пути. В отличие от Th1-зависимого (клеточного) иммунного ответа, Th2-зависимый ответ не приводит к развитию обширных поражений тканей организма.

Формирование анергии лимфоцитов

Анергией называют неспособность лимфоцита активироваться в ответ на антигенную стимуляцию. В нормальных условиях, как правило, для активации лимфоцита требуется несколько стимулов. Распознавание антигена является обязательным, но не единственным необходимым условием.

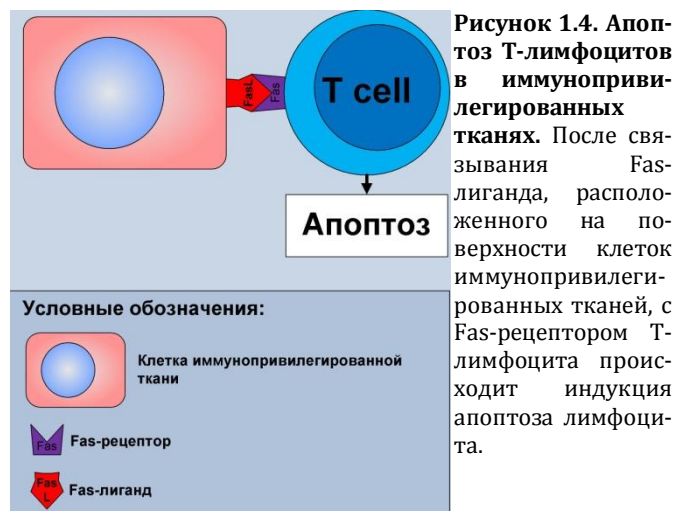
Т-лимфоцит для активации должен не только распознать комплекс пептид-МНС (рМНС) на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АРС), но и связаться с костимулирующими молекулами. В свою очередь, костимулирующие молекулы в высоких количествах начинают экспрессироваться только на поверхности активированных АРС после распознавания патоген-ассоциированных молекулярных образов ([рисунок 1.3а](#)). Если Т-лимфоцит в момент распознавания комплекса рМНС не получает костимулирующего сигнала, то он становится анергичным ([рисунок 1.3б](#)).

В-лимфоциты для своей активации нуждаются в «помощи» Т-хелперов, чем и объясняется отсутствие аутореактивных В-лимфоцитов в здоровом организме.

1.4. Иммунопривилегированные ткани организма человека

В организме человека существует ряд тканей и органов, в которых наблюдается развитие слабо выраженного иммунного ответа, даже после попадания чужеродного антигена. Как правило, это высокодифференцированные ткани, обладающие низкой способностью к регенерации (нервная ткань, паренхима яичка и щитовидной железы и др.).

Слабая выраженность иммунного ответа в имму-



нопривилегированных тканях обеспечивается несколькими механизмами:

- наличием гистогематического барьера;
- наличием регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины;
- наличием Fas-лиганда (FasL) на клетках иммунопривилегированных тканей.

О секвестрации антигенов и роли регуляторных Т-клеток было сказано выше. FasL – это молекула, связывающаяся с рецептором Fas, имеющимся практически на всех клетках организма, в том числе на Т-лимфоцитах. В клетке, рецептор Fas которой связался с FasL, индуцируется программа клеточной гибели – апоптоз. В результате попавшие в иммунопривилегированные ткани лимфоциты погибают посредством апоптоза, индуцированного через Fas-FasL взаимодействие ([рисунок 1.4](#)).

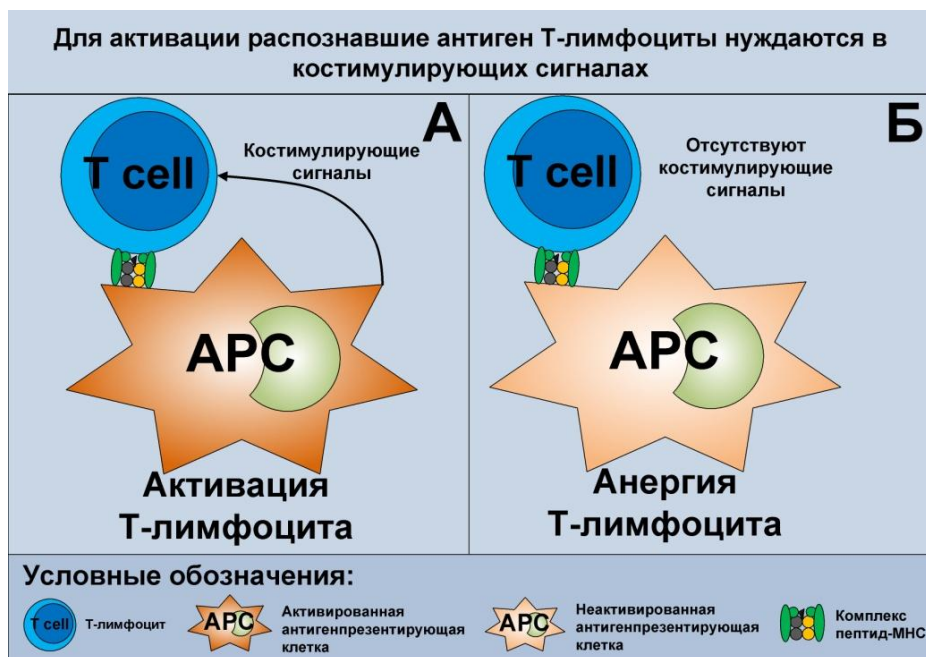


Рисунок 1.3. Формирование анергии Т-лимфоцитов. **А.** Т-лимфоцит распознает пептиды на поверхности активированных АРС, презентируемые в комплексе с молекулами МНС. Активированная АРС дополнительно стимулирует Т-лимфоцит либо с помощью костимулирующих мембранных молекул, либо с помощью продуцируемых ею цитокинов. В результате происходит активация лимфоцита с последующей клональной экспансией. **Б.** Т-лимфоцит распознает пептиды на поверхности неактивированных АРС, презентируемые в комплексе с молекулами МНС. Не получив костимулирующих сигналов, лимфоцит становится нечувствительным к антигену; наступает состояние анергии.

ГЛАВА 2. РАЗВИТИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА НА СОБСТВЕННЫЕ АНТИГЕНЫ ОРГАНИЗМА

К сожалению, механизмы формирования толерантности не являются совершенными. При определенных обстоятельствах может развиваться иммунный ответ на собственные антигены организма. Это, в свою очередь, приводит к иммуноопосредованному повреждению тканей и органов, в которых присутствуют данные антигены. В результате такого поражения может развиваться аутоиммунное заболевание.

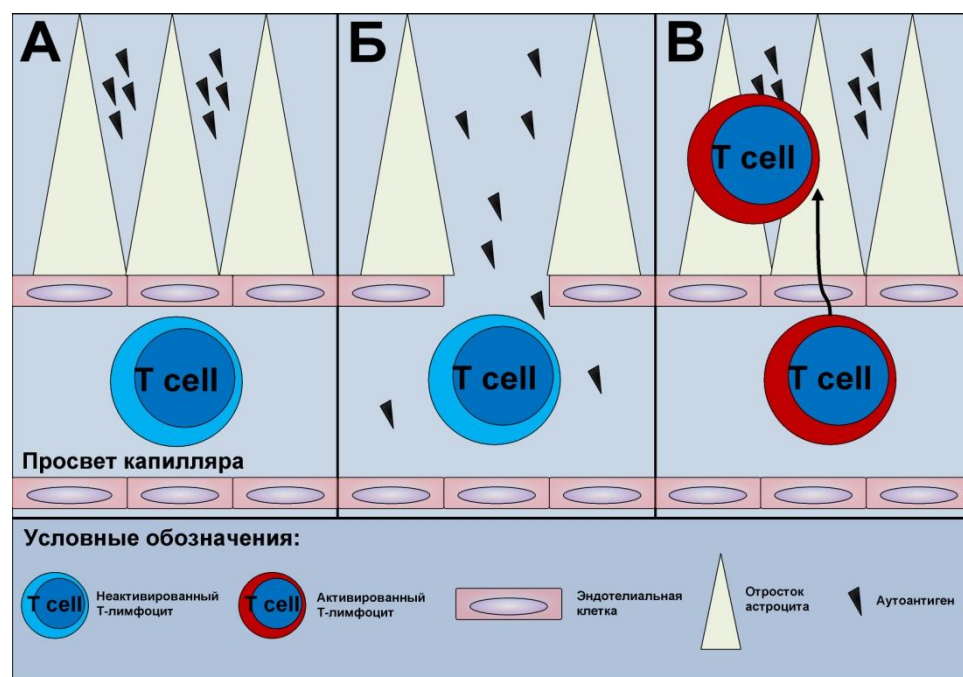
2.1. Механизмы развития аутоиммунного ответа

Можно выделить несколько основных причин и механизмов срыва ауто толерантности, приводящих к развитию аутоиммунного ответа:

- 2.1.1. нарушение целостности гистогематических барьеров;
- 2.1.2. активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов при попадании в организм перекрестно реагирующих микробных антигенов (молекулярная мимикрия);
- 2.1.3. активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в воспалительном очаге за счет высокой концентрации провоспалительных цитокинов;
- 2.1.4. переключение на новые эпитопы в ходе реализации противоинфекционного иммунного ответа;
- 2.1.5. снижение активности регуляторных Т-клеток;
- 2.1.6. появление неоантигенов.

2.1.1. Нарушение целостности гистогематических барьеров

Повреждение барьера между сосудистым руслом



и иммунопривилегированной тканью, например, вследствие травмы, может привести к развитию аутоиммунного ответа. С одной стороны, антигены этих тканей теперь могут покидать свою анатомическую нишу, процессироваться и презентироваться профессиональными APC, что приводит к активации аутореактивных клонов Т-лимфоцитов. С другой стороны, поврежденный гистогематический барьер является слабым препятствием для миграции лейкоцитов. Более того, даже после восстановления своей целостности барьер не способен блокировать **экстравазацию** (выход из кровеносного русла в ткань) активированных лимфоцитов ([рисунок 2.1](#)).

2.1.2. Активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов при попадании в организм перекрестно реагирующих микробных антигенов (молекулярная мимикрия)

В данном случае развитие аутоиммунного ответа является «побочным эффектом» в ходе нормального иммунного ответа против инфекционного агента. Изначально иммунный ответ развивается против микробных антигенов, однако, эпитопы этих антигенов по своей конфигурации схожи с некоторыми эпитопами собственных тканей организма. В результате, активированные Т-лимфоциты и продуцируемые плазматическими клетками антитела атакуют собственные ткани организма ([рисунок 2.2](#)). Классическим примером аутоиммунного заболевания с таким механизмом развития является острая ревматическая лихорадка (см. 8.1. *Острая ревматическая лихорадка и постстрептококковый гломерулонефрит*).

Рисунок 2.1. Повреждение гистогематического барьера может приводить к развитию аутоиммунного ответа. А. Нормальный гематоэнцефалический барьер не пропускает антигены центральной нервной системы в кровь. Неактивированные Т-лимфоциты также не могут пройти через данный барьер. Б. Повреждение гематоэнцефалического барьера может сопровождаться попаданием в кровь, а впоследствии во вторичные лимфоидные органы, антигенов центральной нервной системы. Как следствие, возможно развитие аутоиммунного ответа. В. Даже после восстановления гематоэнцефалического барьера, активированные антигенспецифичные Т-лимфоциты могут проходить через данный барьер и вызывать развитие воспаления.

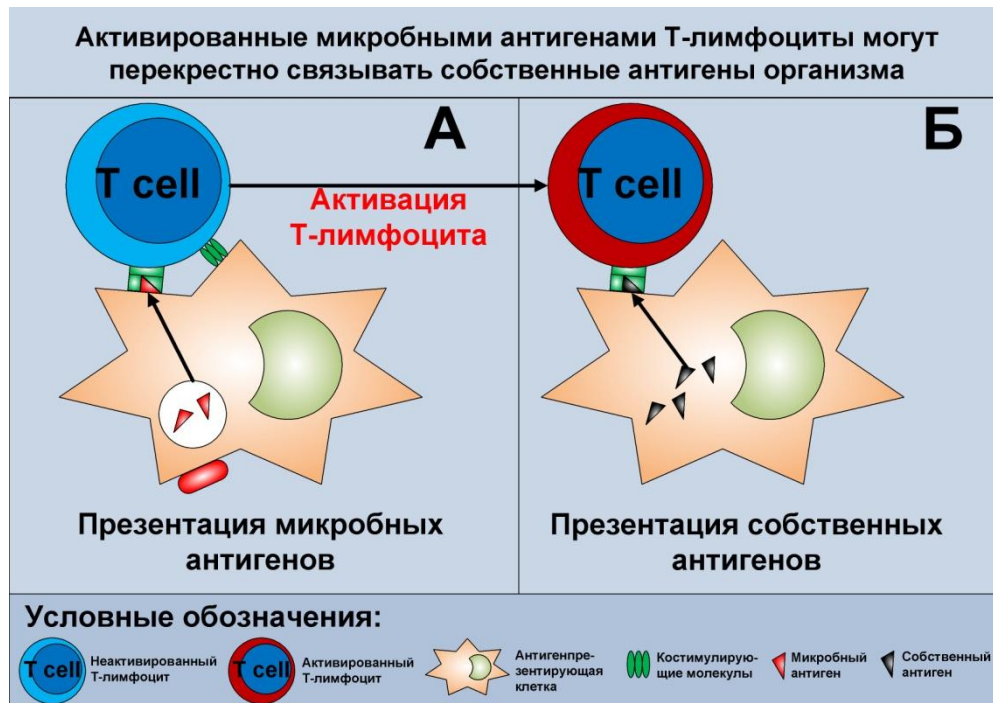


Рисунок 2.2. Появление аутореактивных Т-лимфоцитов в результате антигенной мимикрии. А. APC поглощает, процессирует и презентует микробные антигены. Кроме того, APC экспрессирует на своей поверхности костимулирующие молекулы. Т-лимфоцит распознает презентируемые на поверхности APC микробные антигены, связывает костимулирующие молекулы. В результате происходит активация Т-лимфоцита. Б. Активированный микробными антигенами Т-лимфоцит распознает собственные антигены организма на поверхности APC, схожие с микробными антигенами.

2.1.3. Активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в воспалительном очаге за счет высокой концентрации провоспалительных цитокинов

Распознавание презентированных антигенов без костимулирующих сигналов, как правило, приводит к развитию анергии Т-лимфоцитов (см. 1.3. *Периферическая толерантность и механизмы ее формирования*). В качестве костимулирующих сигналов выступают либо специальные молекулы на поверхности активированных APC, либо растворимые сигнальные молекулы – цитокины, продуцируемые различными клетками иммунной системы.

В воспалительном очаге присутствует множество клеток иммунной системы, продуцирующих провос-

палительные цитокины. Если аутореактивный Т-лимфоцит попадает в место развития воспалительной реакции, то присутствующие вокруг него цитокины могут приводить к активации Т-лимфоцита даже при отсутствии специфического антигена (в англоязычной литературе данный феномен получил название *bystander T-cell activation*) ([рисунок 2.3](#)).

2.1.4. Переключение на новые эпитопы в ходе реализации противоинфекционного иммунного ответа

В ходе развития иммунного ответа происходит смена доминантных эпитопов. То есть иммунная система в отдельные периоды заболевания вырабатывает эффекторные клетки и антитела против раз-

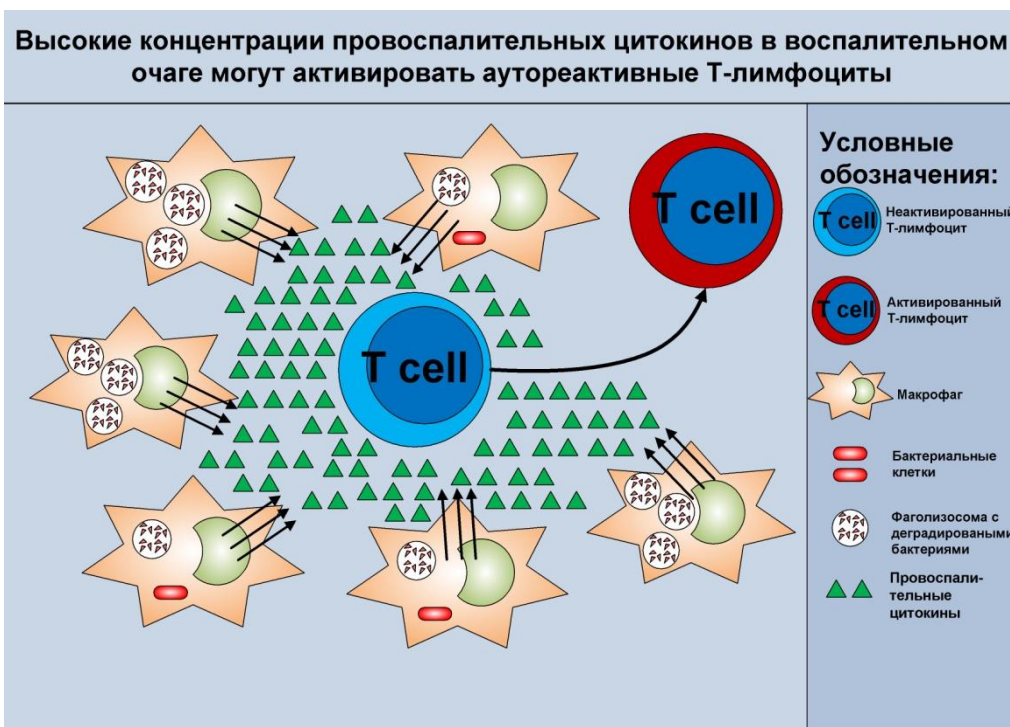


Рисунок 2.3. Активация аутореактивных Т-лимфоцитов высокими концентрациями цитокинов в воспалительном очаге. В месте попадания и длительного пребывания микроорганизма развивается хроническое воспаление. Активированные макрофаги в больших количествах продуцируют провоспалительные цитокины. Аутореактивные Т-лимфоциты, попадая в воспалительный очаг, могут активироваться данными цитокинами даже без антигенной стимуляции.

ных микробных антигенов (в англоязычной литературе данный феномен получил название *epitope spreading*).

В процессе развития иммунного ответа на персистирующую инфекцию активированные APC презентуют как микробные, так и свои антигены, вследствие чего может произойти активация аутореактивных Т-лимфоцитов и переключение иммунного ответа на собственные антигены ([рисунок 2.4](#)).

2.1.5. Снижение активности регуляторных Т-клеток

Истощение популяции регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины и препятствующих активации других Т-лимфоцитов ([рисунок 1.2](#)), может приводить к развитию аутоиммунного ответа. Считается, что этот механизм играет существенную роль в развитии аутоиммунных заболеваний у возрастных лиц, так как у них отмечается снижение количества регуляторных Т-клеток.

2.1.6. Появление неоантигенов

Неоантигены появляются в результате модификации собственных антигенов. Например, связывание гаптена с белком организма. Модифицированный гаптен белок рассматривается иммунной системой как чужеродный, и в ответ на него может развиваться иммунный ответ. Появление неоантигенов на мембранах клеток может приводить к гибели последних. Данный механизм лежит в основе развития лекарственной иммунной гемолитической анемии (см. 5.5. *Лекарственная иммунная гемолитическая анемия*).

Тем не менее, неоантигены не являются истинными аутоантигенами. Заболевания, причиной развития которых является появление неоантигенов, полностью устраняются после исключения модифицирующего вещества.

2.2. Механизмы развития аутоиммунных заболеваний

Развитие аутоиммунного ответа может сопровождаться повреждением клеток и/или тканей организма либо может приводить к нарушению функции органов-мишеней без видимых повреждений их структуры.

Механизмы повреждения клеток и тканей

Появление активированных клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, распознающих собственные антигены, приводит к гибели содержащих данный антиген клеток посредством апоптоза.

Активированные CD4⁺ Т-лимфоциты, распознавая аутоантиген в тканях, выделяют провоспалительные цитокины, активируют макрофаги, направляют миграцию лейкоцитов в ткани-мишени. Повреждение ткани при этом преимущественно опосредовано активированными макрофагами.

Продуцируемые плазматическими клетками аутоантитела связываются с антигенами тканей организма. При этом многое зависит от локализации антигена. Если антиген фиксирован на цитоплазматической мембране, то происходит комплемент-зависимый лизис клеток, атака клеток натуральными киллерами или фагоцитоз макрофагами. Если же антиген локализован во внеклеточном матриксе, то

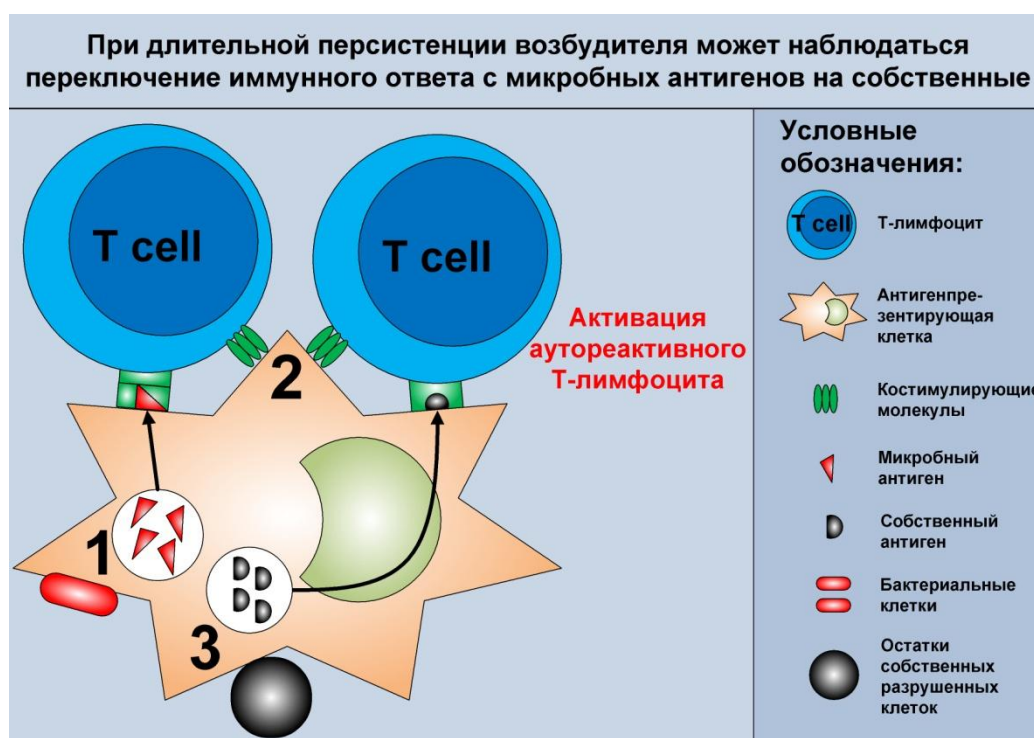


Рисунок 2.4. Переключение иммунного ответа на собственные эпитопы в ходе развития антимикробного иммунного ответа. В месте хронического воспаления APC поглощают, процессируют и презентуют микробные антигены (1). В результате распознавания микробных структур APC экспрессируют на своей поверхности костимулирующие молекулы, необходимые для активации Т-лимфоцитов (2). Кроме микробов APC поглощают апоптотные тельца и остатки погибших в ходе инфекции клеток, процессируют и презентуют содержащиеся в них антигены (3). В итоге аутореактивные Т-лимфоциты могут распознавать собственные антигены и активироваться из-за наличия костимулирующих молекул.

происходит развитие воспалительной реакции за счет активации макрофагов, гранулоцитов и системы комплемента.

Более детально иммунные механизмы повреждения тканей описаны в главах 4-7, посвященных гиперчувствительности.

Нарушение функционирования тканей из-за связывания антител с клеточными рецепторами

Как правило, значимую в патологии роль играют антитела, направленные против рецепторов гормонов или нейротрансмиттеров. Аутоантитела могут нарушать нормальное функционирование рецепторов двумя путями: блокировать взаимодействие с физиологическими лигандами или, наоборот, имитировать данные лиганды ([рисунок 2.5](#)).

Так, появление антител к ацетилхолиновым рецепторам при злокачественной миастении приводит к нарушению передачи нервного импульса в нейромышечном синапсе и, как следствие, снижению мышечного тонуса. В то время как антитела к рецептору тиреотропного гормона при болезни Грейвса (диффузный токсический зоб), наоборот, имитируют сам тиреотропный гормон, в результате связывание антител с рецепторами стимулирует выработку трийодтиронина и тироксина щитовидной железой.

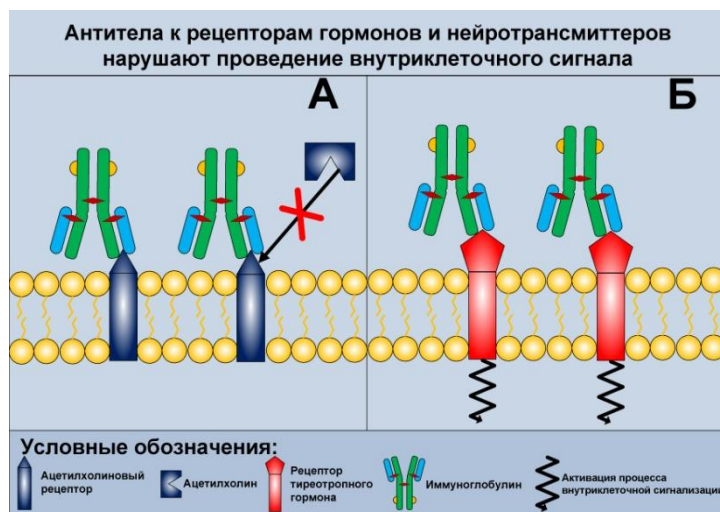


Рисунок 2.5. Нарушение процессов внутриклеточной сигнализации аутоантителами к рецепторным белкам. А. Антитела к рецепторам ацетилхолина при злокачественной миастении конкурентно связываются с ацетилхолиновыми рецепторами на постсинаптической мембране, в результате чего не происходит связывания ацетилхолина, мышца не сокращается. **Б.** Антитела к рецептору тиреотропного гормона на поверхности фолликулярных клеток щитовидной железы имитируют действие самого тиреотропного гормона. Как следствие, после связывания антител с рецепторами происходит увеличение выработки тироксина и трийодтиронина фолликулярными клетками.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Иммунопатологические реакции называют **гиперчувствительностью** или реакциями гиперчувствительности. Гиперчувствительность развивается в ответ на попадание в организм определенных антигенов или в ответ на собственные антигены организма, характеризуется иммуноопосредованным повреждением клеток и тканей или нарушением функционирования определенных систем органов.

Точные причины развития гиперчувствительности остаются неизвестными. Как правило, к формированию гиперчувствительности приводит попадание в организм лишь определенного перечня антигенов. Однако нельзя исключать возможности развития гиперчувствительности в ответ на попадание любого антигена. В то же время один и тот же антиген может инициировать развитие угрожающей жизни гиперчувствительности у одного индивидуума и быть абсолютно безвредным для другого.

В качестве предрасполагающего к развитию гиперчувствительности фактора можно назвать частое или длительное попадание антигена в организм. Кроме этого, доказано наличие генетической предрасположенности к развитию гиперчувствительности. Так, например, у детей, один из родителей которых страдает аллергией (гиперчувствительность 1 типа – см. главу 4), вероятность развития аллергического заболевания составляет 30%, а если аллергией страдают оба родителя – 50%.

3.1. Классификация реакций гиперчувствительности

В 1963 году британские иммунологи Robert Coombs и Philip Gell разделили все реакции гиперчувствительности на 4 типа ([таблица 3.1](#)). Согласно данной классификации, опосредованные антителами реакции гиперчувствительности относят к первым трем типам, тогда как клеточно-опосредованные реакции выделяют в отдельный – 4

тип.

На сегодняшний день стало ясно, что разделение гиперчувствительности первых трех типов не является абсолютным, это скорее похожие в целом процессы, отличающиеся нюансами. Однако для понимания этих нюансов и механизмов развития гиперчувствительности деление Джелла и Кумбса является весьма удобным и поэтому до сих пор используется в иммунологии. Описание механизмов развития гиперчувствительности отдельных типов и опосредованных ими заболеваний будет приведено в последующих главах (см. главы 4-7).

3.2. Роль гиперчувствительности в развитии инфекционных и аутоиммунных заболеваний

Патогенез инфекционных заболеваний, возбудители которых персистируют внутри макрофагов, во многом обусловлен развитием гиперчувствительности замедленного типа (гиперчувствительность 4 типа). Появление клонов Т-лимфоцитов, специфичных к некоторым микробным антигенам, приводит к развитию перманентного (непрерывного) воспаления в месте размножения возбудителя и формированию гранулем. В результате не обладающий прямыми разрушительными потенциями микроб инициирует грубые иммуноопосредованные повреждения тканей организма ([рисунок 3.1](#)). Наиболее известным микробом, вызывающим развитие гиперчувствительности замедленного типа является *Mycobacterium tuberculosis* – возбудитель туберкулеза.

С другой стороны, появление микробных антигенов на поверхности клеток организма может приводить к развитию антителоопосредованной гиперчувствительности (гиперчувствительность 2 типа) и, в конечном итоге, гибели клеток. Длительное нахождение растворимых микробных антигенов в организме может приводить к формированию иммунных комплексов (гиперчувствительность 3 типа) с последующим их отложением в стенках сосудов, почечных клубочках, суставах, стенках альвеол и, как

Таблица 3.1. Классификация гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу.

	Главные эффекторы иммунной системы	Краткое описание механизма
Тип 1	Имуноглобулины класса E (IgE)	Сенсибилизация тучных клеток и базофилов антителами класса IgE
Тип 2	Имуноглобулины классов G и M (IgG и IgM)	Связывание антител классов IgG и IgM с фиксированными на мембране клеток или на внеклеточном матриксе антигенами
Тип 3		Оседание преформированных иммунных комплексов в сосудистой стенке; формирование иммунных комплексов с растворимыми антигенами <i>in situ</i>
Тип 4	Цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами и макрофагами	Развитие лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата в месте нахождения антигена

следствие, к развитию воспалительной реакции в данных структурах организма.

При аутоиммунных заболеваниях повреждение тканей также обусловлено гиперчувствительностью. После срыва ауто толерантности аутореактивные клоны Т-лимфоцитов и антитела могут приводить к развитию гиперчувствительности 2, 3 и 4 типов, что может сопровождаться выраженным повреждением тканей.

В качестве особого примера вклада гиперчувствительности в развитие аутоиммунной патологии

можно привести появление стимулирующих антител к гормональным рецепторам. Данные антитела имитируют гормоны, что приводит к глубоким нарушениям в функционировании эндокринной системы и всего организма в целом. Например, антитела к рецепторам тиреотропного гормона при болезни Грейвса, стимулируют выработку тиреоидных гормонов клетками щитовидной железы и снижают выработку самого тиреотропного гормона в гипофизе (рисунк 3.2). Вследствие этого развиваются многочисленные нарушения метаболизма.

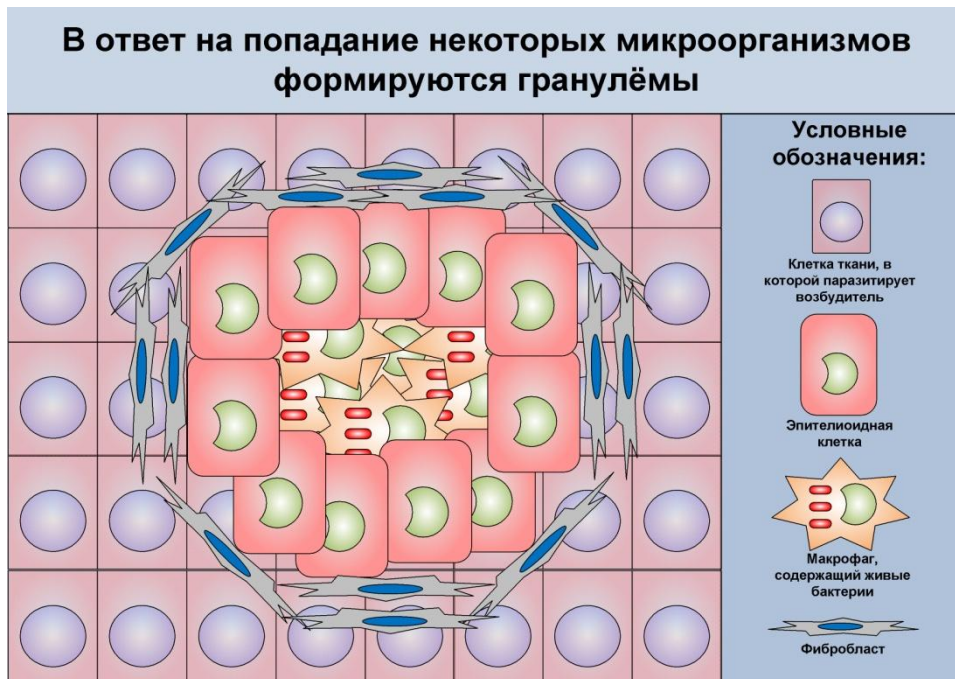


Рисунок 3.1. Иммуноопосредованное поражение тканей организма при инфицировании внутриклеточными возбудителями, способными выживать внутри макрофагов. Некоторые микроорганизмы способны длительно выживать и размножаться внутри макрофагов. Для ограничения возбудителя и предотвращения его дальнейшего распространения формируются эпителиоидно-клеточные гранулемы. В ходе формирования гранулемы могут повреждаться здоровые ткани организма, находящиеся в непосредственной близости с гранулемой. Таким образом не обладающие прямыми деструктивными факторами микробы могут привести к иммуноопосредованному повреждению тканей.

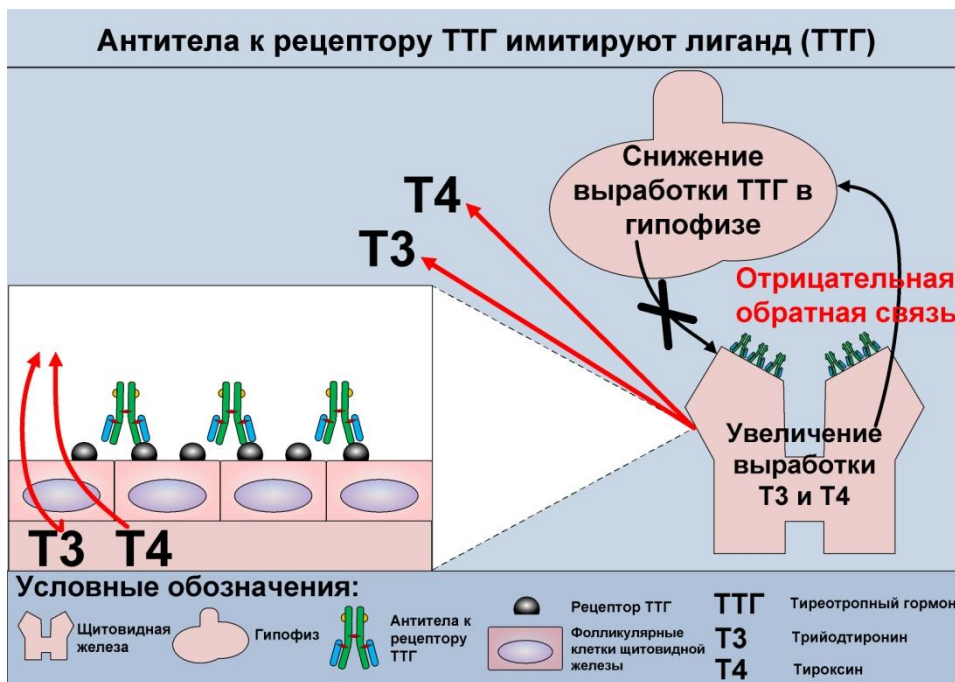


Рисунок 3.2. Роль аутоантител в развитии болезни Грейвса. Данное заболевание обусловлено появлением аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона. Эти антитела при связывании с рецепторами на поверхности фолликулярных клеток щитовидной железы имитируют сам гормон. В результате стимулируется синтез тиреоидных гормонов. Кроме этого, за счет отрицательной обратной связи снижается выработка самого тиреотропного гормона в гипофизе.

ГЛАВА 4. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 1 ТИПА

Гиперчувствительность 1 типа также называют **аллергией** или немедленной гиперчувствительностью. Данный тип гиперчувствительности развивается в течение минут-часов после попадания антигена в организм. Патологическая реакция при этом обусловлена нарушением проницаемости сосудистой стенки, и как следствие развитием отеков различной локализации, а в тяжелых случаях развитием бронхоспазма, удушья или шока – резкого снижения системного артериального давления.

4.1. Аллергены

Аллергенами называют антигены, вызывающие при попадании в организм развитие немедленной гиперчувствительности. В большинстве случаев – это водорастворимые белки с молекулярной массой от 10 до 40 килодальтон. Источниками аллергенов могут быть различные организмы: кошки, собаки, пылевые клещи, тараканы, растения, грибы. При этом из одного источника в окружающую среду может попадать сразу несколько аллергенов.

В организме людей, страдающих аллергией, присутствуют иммуноглобулины класса Е (IgE) к различным аллергенам. Наличие гиперчувствительности можно выявить, используя тесты *in vitro* с аллергенами. Обнаружение в крови IgE к определенным антигенам также может являться свидетельством аллергии.

4.2. Иммунологические и патогенетические механизмы развития гиперчувствительности 1 типа

При первичном попадании аллергена в организм происходит его **сенсibilизация** – приобретение

повышенной чувствительности к данному антигену. Процесс сенсibilизации заключается в выработке плазматическими клетками IgE к аллергену и последующей фиксации IgE на мембранах тучных клеток и базофилов. Иммунологический этап формирования гиперчувствительности протекает бессимптомно.

Особенности иммунного ответа, приводящие к выработке IgE

В ходе нормального иммунного ответа на попавший в организм антиген плазматическими клетками сначала вырабатываются IgM (Immunoglobulin M), а впоследствии происходит переключение на синтез IgG.

При попадании некоторых антигенов в склонный к развитию аллергии организм в ходе иммунного ответа происходит дифференцировка антигенспецифичных В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки.

Для дифференцировки в IgE-продуцирующие клетки, распознавшие антиген В-лимфоциты должны получать стимуляцию цитокинами от Т-хелперов 2 типа (T-helper 2 – Th2): IL4, IL10 и т.д. ([рисунок 4.1](#)). Лица с определенными МНС-гаплотипами (вариантами МНС) более склонны к развитию аллергии по причине особенностей презентации антигенов.

Функциональные особенности иммуноглобулинов класса Е

IgE отличаются от других иммуноглобулинов строением константного фрагмента, что позволяет им прикрепляться к Fc-рецепторам клеток еще до связывания антигена. Наибольшее количество Fc-рецепторов для IgE находится на мембранах тучных клеток и базофилов.

Преобладание стимуляции В-лимфоцитов цитокинами, продуцируемыми Th2, приводит к появлению IgE-продуцирующих плазматических клеток

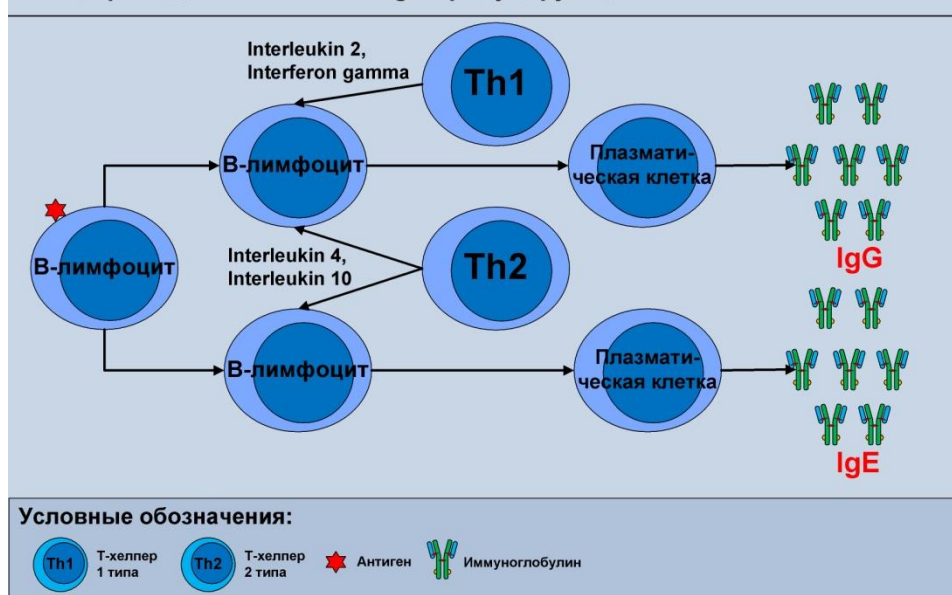


Рисунок 4.1. Дифференцировка В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки. После распознавания антигенов В-лимфоциты при участии Т-хелперов дифференцируются в антителопродуцирующие клетки – плазматические клетки. Для дифференцировки в IgG-продуцирующие плазматические клетки необходима стимуляция от Т-хелперов 1 и 2 типов. Если же в окружении В-лимфоцита преобладают цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2 типа, то возможна дифференцировка в IgE-синтезирующие плазматические клетки.

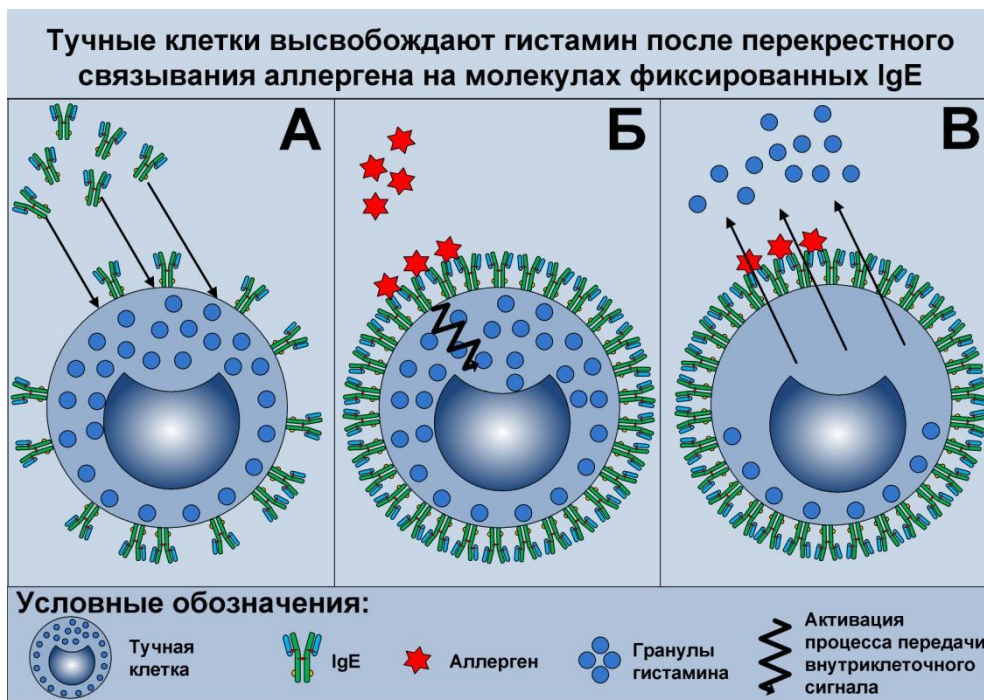


Рисунок 4.2. Аллерген-опосредованная дегрануляция тучных клеток. Синтезированные после попадания аллергена в организм IgE константными фрагментами фиксируются на мембранах тучных клеток (А). При повторном попадании аллергена в организм происходит его перекрестное связывание несколькими молекулами фиксированных IgE (Б). В результате активируется внутриклеточный сигнал, что в итоге приводит к дегрануляции тучных клеток; содержащийся в цитоплазматических гранулах гистамин выделяется во внеклеточное пространство (В).

Fab-фрагменты IgE, связавшихся с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов, остаются свободными и могут взаимодействовать с аллергеном. Перекрестное связывание аллергена несколькими IgE, фиксированными на мембране, приводит к дегрануляции тучной клетки или базофила (рисунок 4.2).

Тучные клетки и базофилы

Тучные клетки и базофилы – это основные клетки, фиксирующие на своей поверхности IgE. И тучные клетки, и базофилы имеют многочисленные цитоплазматические гранулы, содержащие вазоактивное вещество – **гистамин**.

Роль гистамина в развитии аллергических реакций

Связывание высвободившегося из тучных клеток и базофилов гистамина с H1-рецепторами гладкомышечных клеток в стенке артерий и артериол приводит к их сокращению, в результате чего развивается вазоконстрикция – сужение просвета сосудов. В то же время в сосудах микроциркуляторного русла – капиллярах, лишенных гладкомышечных клеток, под действием гистамина нарушаются плотные контакты между эндотелиальными клетками, что приводит к повышению проницаемости стенки капилляров и выходу жидкости из кровеносного русла в прилежащие ткани (рисунок 4.3). В результате раз-

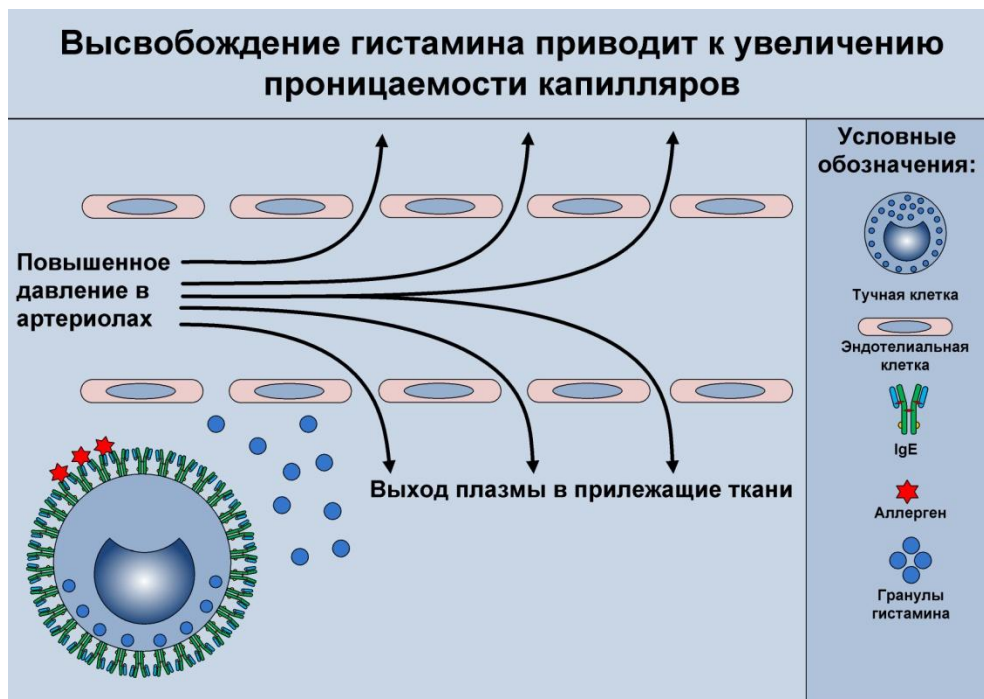


Рисунок 4.3. Изменение проницаемости стенки капилляров после дегрануляции тучных клеток. Гистамин, высвободившийся в результате перекрестного связывания аллергена молекулами IgE из тучных клеток, вызывает сокращение гладкомышечных клеток артериол и нарушает плотные контакты между эндотелиальными клетками капилляров. В результате этого через образовавшиеся промежутки между эндотелиальными клетками из капилляров в ткани выходит плазма, давление которой повышено из-за сокращения стенок артериол.

вивается отек.

Связываясь с H1-рецепторами гладкомышечных клеток стенки бронхов и бронхиол, гистамин индуцирует их сокращение и, как следствие, развивается сужение просвета дыхательных путей, что клинически проявляется удушьем.

Механизмы развития поздних проявлений аллергических реакций

Нарушение проницаемости сосудов под действием гистамина является обратимым процессом. Длительное воспаление тканей, наблюдающееся при таких хронических аллергических заболеваниях как бронхиальная астма или атопический дерматит, опосредовано клеточной инфильтрацией поражаемых тканей.

В ответ на высвобождение гистамина, других вазоактивных веществ, цитокинов и хемокинов в место попадания аллергена мигрируют эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, моноциты. Особенно много в месте попадания аллергена обнаруживается эозинофилов. Высвобождаемые из этих клеток вещества могут поддерживать перманентное воспаление тканей.

4.3. Анафилактический шок и бронхиальная астма

Анафилактическим шоком называют резкое снижение системного артериального давления в ответ на попадание в организм аллергена. Анафилактический шок чаще развивается после попадания аллергена в кровь (рисунок 4.4а).

Системное выделение гистамина приводит к перераспределению крови из центральных сосудов в сосуды микроциркуляторного русла и прилежащие к

ним ткани. В результате снижается объем циркулирующей крови, что в свою очередь приводит к критическому снижению артериального давления. Данное состояние является угрожающим для жизни пациента и требует немедленного вмешательства медицинского персонала.

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительно-аллергическое заболевание, характеризующееся гиперреактивностью бронхиального дерева. Бронхиальная астма развивается в ответ на ингаляционное попадание аллергенов в организм (рисунок 4.4б).

Выделяющийся из сенсibilизированных тучных клеток гистамин приводит к бронхоспазму и увеличению продукции слизи клетками бронхиального эпителия, что в конечном итоге может привести к бронхообструкции. Гистамин, лейкотриены и другие вазоактивные и провоспалительные вещества стимулируют экстравазацию эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и моноцитов, которые длительно поддерживают воспаление в стенке бронхов.

По мере прогрессирования заболевания приступы бронхоспазма могут развиваться в ответ на неспецифические раздражители (например, на холодный воздух) даже в отсутствии аллергена. Причиной реакции организма на неспецифические раздражители является перманентное воспаление бронхиальной стенки, поддерживаемое клеточным инфильтратом.

4.4. Иммуноterapia аллергических заболеваний

Наиболее эффективным способом купирования аллергических заболеваний является исключение контакта с аллергеном. К сожалению не всегда это

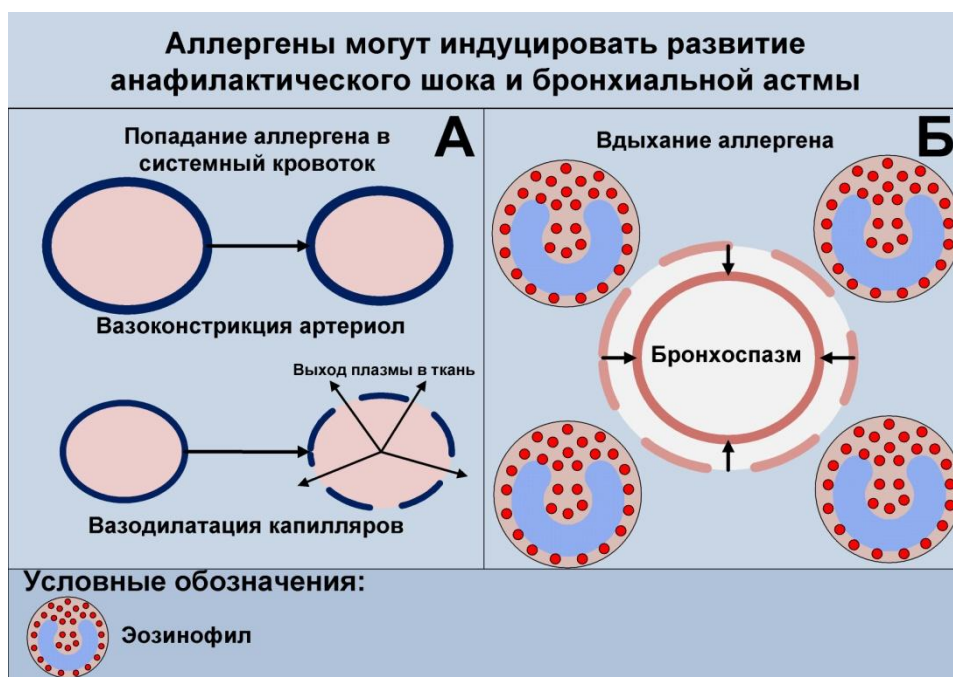


Рисунок 4.4. Механизм развития анафилактического шока и бронхиальной астмы. А. При попадании аллергена в системный кровоток выделение гистамина из базофилов и тучных клеток приводит к вазоконстрикции артериол и вазодилатации капилляров. Как следствие, плазма быстро уходит из крупных сосудов в капилляры, а оттуда в ткани; развивается критическое снижение системного артериального давления. Б. При вдыхании аллергена выделившийся из тучных клеток гистамин вызывает сокращение гладкомышечных клеток в стенке бронхов – развивается бронхоспазм. Кроме того, бронхобструкция может усугубляться из-за увеличения объемов секретируемой бокаловидными клетками слизи. Стенка бронха и окружающие ткани инфильтрируются эозинофилами, которые обуславливают развитие перманентного воспаления.

является возможным. Например, нельзя полностью исключить контакт с пылью растений или обезопасить себя от укусов медоносных пчел, шершней, ос. В таких случаях с целью **гипосенсибилизации организма** – снижения чувствительности к аллергену – пациентам подкожно вводят возрастающие дозы этого аллергена.

После курса иммунизаций аллергеном в крови аллергиков отмечается снижение количества IgE и увеличение количества IgG к аллергену ([рисунок 4.5](#)). Снижение количества IgE, фиксированных на тучных клетках, приводит к уменьшению чувствительности организма к аллергену. Кроме того, циркулирующие в крови IgG нейтрализуют аллерген еще до связывания с IgE на мембране тучных клеток. Переключение с синтеза IgE на синтез IgG можно объяснить модуляцией Th2-иммунного ответа: после курса введений аллергена снижается количество специфических Th2-клеток, необходимых для дифференцировки В-лимфоцитов в IgE-синтезирующие плазматические клетки.

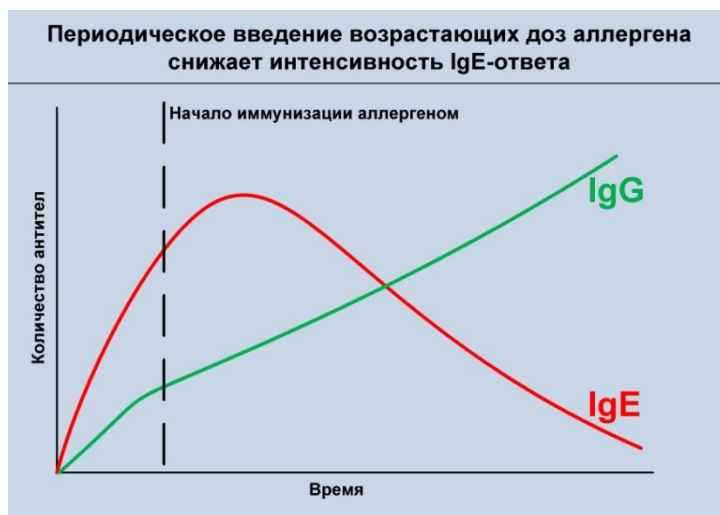


Рисунок 4.5. Гипосенсибилизация организма путем подкожного введения возрастающих доз аллергена. Периодическое введение возрастающих доз аллергена является эффективным средством десенсибилизации организма. Так, после первых инъекций аллергена наблюдается увеличение количеств специфических антител класса IgE, однако при последующих инъекциях количество IgE постоянно снижается, тогда как количество IgG к аллергену увеличивается. В результате снижается чувствительность пациента к аллергену, наблюдается снижение интенсивности клинических проявлений аллергии.

ГЛАВА 5. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 2 ТИПА

Гиперчувствительность 2 типа развивается после связывания локализованных на поверхности цитоплазматических мембран или внеклеточного матрикса антигенов с антителами классов IgM и IgG. В результате происходит иммуноопосредованный лизис клеток или иммуноопосредованное воспаление внеклеточного матрикса.

5.1. Условия развития гиперчувствительности 2 типа

Гиперчувствительность 2 типа может развиваться в 3 случаях:

- появление аутоантител к собственным антигенам организма, локализованным на мембранах клеток или внеклеточном матриксе;
- связывание с мембранами клеток инородных веществ (например, лекарственных препаратов) с последующей выработкой антител к данному комплексу;
- попадание в организм чужих клеток или чужих антител к антигенам, имеющимся на собственных клетках (переливание несовместимой крови или резус-конфликт между матерью и плодом).

5.2. Антигены эритроцитов человека, базальной мембраны и эпидермиса

Эритроциты человека содержат ряд антигенов на поверхности цитоплазматической мембраны. Например, антигены систем ABO, Kell, Duffy, Rhesus и др. Это вещества белковой или полисахаридной природы, выполняющие различные физиологические функции. Например, Rhesus-фактор является мембранным транспортером, осуществляющим перенос аммония.

На поверхности эритроцитов отдельных индивидов могут экспрессироваться различные варианты антигенов групп крови (таблица 5.1). Это приходится учитывать при подборе донорской крови: кровь донора и реципиента должна совпадать по основным группам антигенов. Наибольшей иммуногенностью обладают антигены систем ABO и Rhesus. Переливание несовместимой по ABO и Rhesus крови приводит к развитию трансфузионных реакций, а попадание в кровотоки Rhesus+ плода материнских анти-Rhesus антител – к развитию гемолитической болезни новорожденных или даже к гибели плода.

Некоторые варианты коллагена IV типа (антиген Гудпасчера), входящего в состав базальных мембран, могут индуцировать выработку аутоантител. Как следствие, у таких пациентов развивается иммуноопосредованное воспаление базальной мембраны, особенно выраженное в почечных клубочках. Анти-

Система	Антигены	Фенотипы
ABO	A, B, O	A B AB O
Rhesus	C или c D или d E или e	RhD ⁺ RhD ⁻
Kell	K или k	K k
Duffy	Fy ^a , Fy ^b , Fy	Fy ^a Fy ^b Fy ^a Fy ^b Fy

Таблица 5.1. Антигены групп крови, обуславливающие развитие трансфузионных реакций. На поверхности эритроцитов отдельных индивидов экспрессируются разные антигены. Эритроциты отдельно взятого индивида на протяжении всей жизни экспрессируют одинаковый набор антигенов из каждой системы. Из всех антигенов системы Rhesus наибольшей иммуногенностью обладает антиген D. Людей, обладающих этим антигеном, называют «резус-положительными».

тела могут вырабатываться и к другим антигенам организма. Например, к белку межклеточных контактов в эпидермисе – десмоглеину.

5.3. Иммунологические и патогенетические механизмы развития гиперчувствительности 2 типа

Обязательным условием для развития гиперчувствительности 2 типа является сенсibilизация организма или образование аутоантител в результате срыва аутоотолерантности (см. 2.1. Причины развития аутоиммунного ответа). Сенсibilизация заключается в выработке специфических к данному антигену IgM и IgG.

Образовавшиеся в ходе сенсibilизации антитела или имеющиеся аутоантитела классов IgM и IgG связываются с антигеном на поверхности клеток или внеклеточного матрикса. Связавшиеся с мембранным антигеном антитела опсонизируют клетку для макрофагов или индуцируют гибель клетки через комплемент-зависимый лизис либо через антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (рисунок 5.1). Связывание антител с поверхностью внеклеточного матрикса приводит к дегрануляции нейтрофилов и макрофагов; выделившиеся из гранул вещества обуславливают нарушение структуры матрикса.

Фагоцитоз клеток, опсонизированных антителами

Связавшиеся с мембранами клеток IgG являются прекрасными опсонинами. Константные фрагменты IgG распознаются макрофагами, после чего происходит фагоцитоз клеток. Данный механизм лежит в основе развития гемолитической болезни новорожденных, когда эритроциты плода, опсонизированные анти-Rhesus IgG, фагоцитируются печеночными и селезеночными макрофагами.

Комплемент-зависимый лизис клеток

Комплекс антигена с антителами (особенно класса IgM) может приводить к активации системы комплемента на поверхности цитоплазматической мембраны клеток-мишеней. Образующийся в ходе активации комплемента мембраноатакующий комплекс (membrane attack complex – MAC) нарушает целостность цитоплазматической мембраны, что приводит к лизису клетки. Эритроциты, обладающие слабо развитыми ионными транспортными системами, особенно восприимчивы к атаке MAC.

Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC)

ADCC обусловлена NK-клетками. Эта группа лимфоцитов обладает способностью атаковать клетки, на мембране которых имеются связанные с антигеном IgG. NK-клетки после распознавания константных фрагментов IgG, связанных с антигеном на поверхности мембраны клетки-мишени, запускают ее апоптоз.

Антитело-опосредованное повреждение базальной мембраны

Повреждение базальной мембраны при гиперчув-

ствительности 2 типа опосредовано макрофагами и нейтрофилами, мигрирующими в место оседания IgG. Нейтрофилы и макрофаги с помощью Fc-рецепторов распознают константные фрагменты IgG, связавшихся с базальной мембраной. Так как базальная мембрана является слишком большим объектом для интернализации (поглощения) в клетку, макрофаги и нейтрофилы выделяют содержимое своих гранул непосредственно на мембрану. В результате развивается повреждение ее структур и воспаление.

Антитело-опосредованное повреждение эпидермиса

Пузырчатка – заболевание, характеризующееся нарушением целостности эпидермиса, развивается в результате антитело-опосредованного разрушения десмосом. Антигеном-мишенью при этом является белок десмоглеин, формирующий межклеточные контакты в эпидермисе – десмосомы. В результате атаки антителами десмоглеина происходит потеря межклеточного контакта и нарушается целостность эпидермиса, что клинически проявляется формированием пузырей и их последующей отслойкой.

5.4. Резус-конфликт и трансфузионные реакции

При резус-конфликте, как и при переливании несовместимой по системе ABO крови развивается иммуноопосредованное повреждение эритроцитов.

Резус-конфликт

Данное состояние может развиваться, если Rhesus- мать беременна Rhesus+ плодом. При этом, как правило, первая беременность Rhesus+ плодом

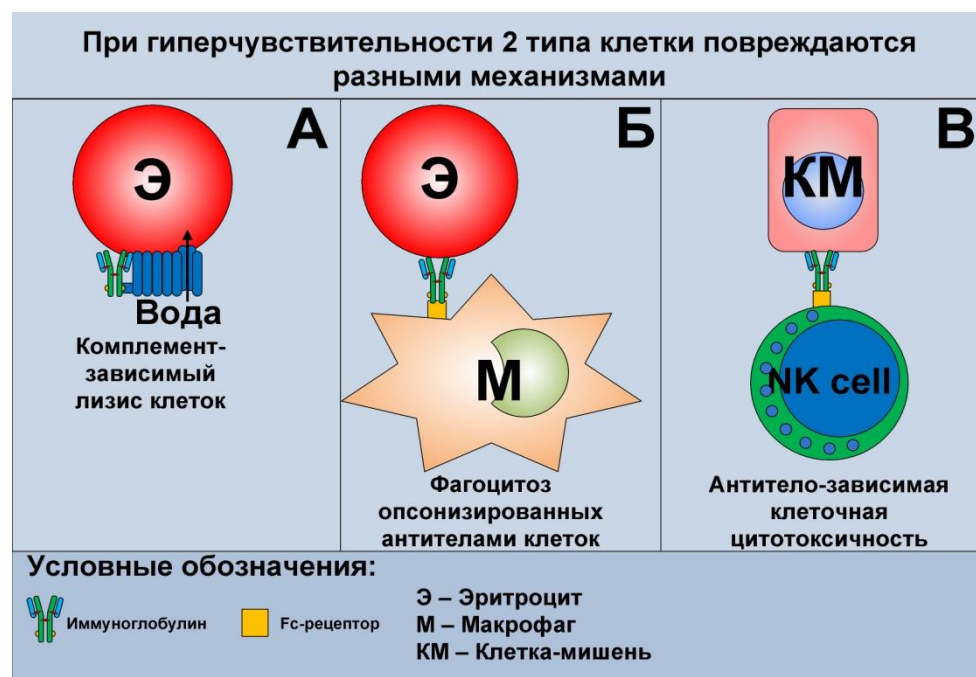


Рисунок 5.1. Механизмы разрушения клеток при гиперчувствительности 2 типа. А. Клетки-мишени после связывания антител разрушаются мембраноатакующим комплексом комплемента. Б. Опсонизированные антителами клетки фагоцитируются макрофагами. В. Клетки, мембранные белки которых связались с антителами, являются мишенью для NK-клеток.

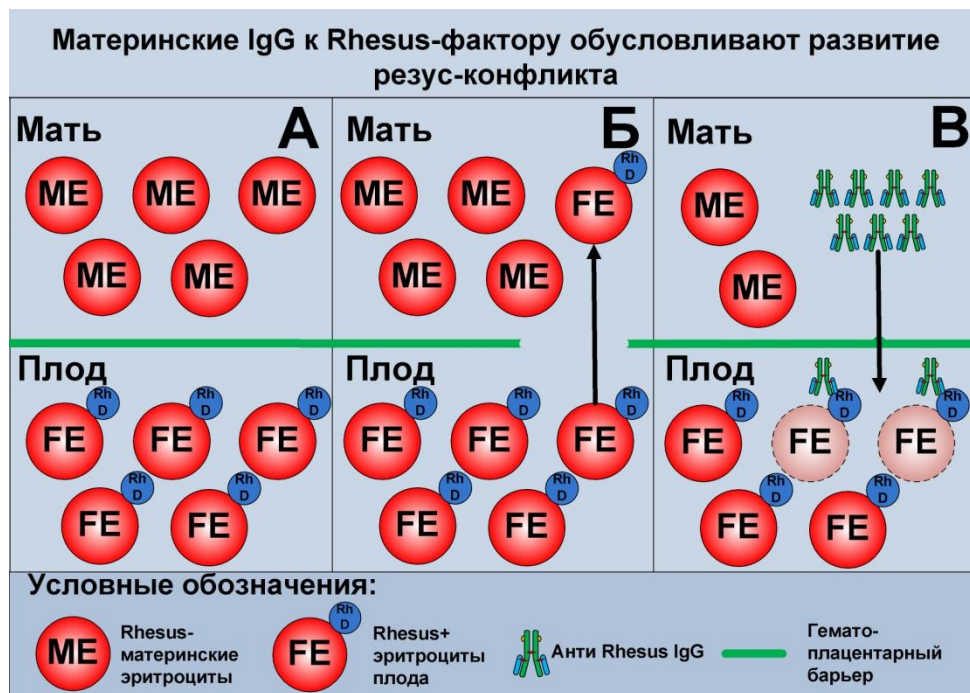


Рисунок 5.2. Механизм развития резус-конфликта. При первой беременности Rhesus+ плодом у Rhesus-матери отсутствуют антитела к Rhesus фактору. Кровотоки матери и плода разделены гемато-плацентарным барьером (А). Во время родов через поврежденный гемато-плацентарный барьер в организм матери могут попадать эритроциты плода с Rhesus фактором, в ответ на который мать будет вырабатывать антитела (Б). Антитела класса IgG против Rhesus фактора при последующих беременностях проходят через гемато-плацентарный барьер. В случае если плод снова Rhesus+, материнские анти-Rhesus IgG будут индуцировать фагоцитоз эритроцитов макрофагами селезенки и печени плода (В).

протекает благополучно, тогда как в последующие беременности риск развития резус-конфликта постоянно увеличивается.

Во время первых родов происходит сенсibilизация матери Rhesus+ эритроцитами плода. Так как мать на поверхности своих эритроцитов не имеет антигена Rhesus, то способные распознавать его лимфоциты не подверглись негативной селекции в ходе своего созревания. В результате развивается иммунный ответ на Rhesus-фактор, а IgG и специфические В-клетки памяти остаются в организме женщины (рисунок 5.2).

При последующей беременности Rhesus+ плодом анти-Rhesus IgG проходят через гемато-плацентарный барьер и связываются с эритроцитами плода. Опсонизированные эритроциты затем поглощаются макрофагами печени и селезенки плода или лизируются комплементом. Клинически это проявляется наличием желтухи, анемии и гепатоспленомегалии у новорожденного. В тяжелых случаях резус-конфликт может приводить к внутриутробной гибели плода.

Трансфузионные реакции

Трансфузионные реакции развиваются после переливания крови, несовместимой по отдельным антигенам. Наиболее часто трансфузионные реакции развиваются при несовместимости крови донора и реципиента по системам АВ0 или Rhesus, реже причиной может являться несовместимость по минорным группам эритроцитарных антигенов (Kell, Duffy и др.).

Трансфузионные реакции проявляются гемолизом эритроцитов и могут сопровождаться развитием острой почечной недостаточности и шока. Причиной гемолиза эритроцитов являются антитела классов

IgM или IgG к антигенам эритроцитов, вызывающие комплемент-зависимый лизис эритроцитов.

Наиболее тяжелые трансфузионные реакции развиваются при переливании несовместимой по системе АВ0 крови. Антигены А и В являются сильными иммуногенами, в то время как антиген 0 является иммунологически инертным и не вызывает развития иммунного ответа. Это гликопротеины с неизвестной до конца физиологической функцией. Данные антигены являются Т-независимыми, поэтому в организме человека в ответ на них вырабатываются IgM.

Сенсibilизация человека к антигенам системы АВ0 происходит в раннем возрасте естественным путем. Дело в том, что похожие полисахаридные структуры имеются на поверхности многих бактериальных клеток, в итоге сформированные к микробным полисахаридам IgM могут перекрестно реагировать с антигенами А и В. При этом антитела формируются только в случае, если индивидиум сам не обладает А или В антигеном, так как аутореактивные Т и В-лимфоциты удаляются из организма в ходе негативной селекции (рисунок 1.1).

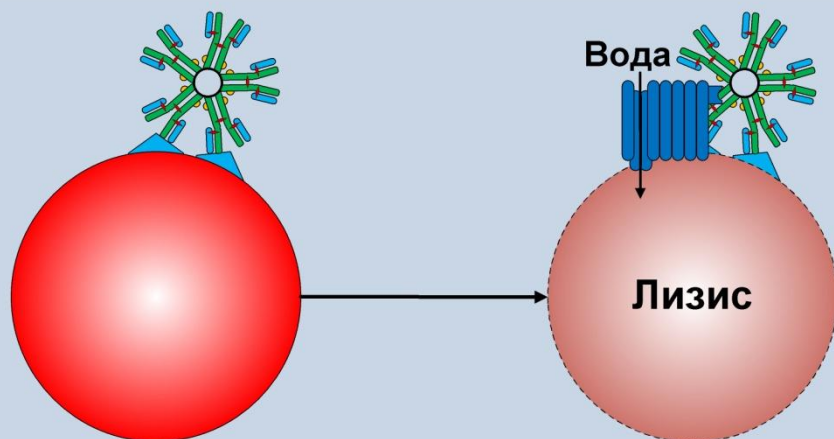
При переливании в организм человека несовместимой по системе АВ0 крови, IgM связываются с аллоантигенами на поверхности эритроцитов и инициируют активацию комплемента (IgM являются очень сильными активаторами комплемента!), что приводит к формированию МАС и лизису эритроцитов (рисунок 5.3).

5.5. Лекарственная иммунная гемолитическая анемия

Прием некоторых лекарственных препаратов (например, пенициллинов и сульфаниамидов) может сопровождаться развитием иммуноопосредованной гемолитической анемии. Лекарственный препарат при этом адсорбируется на мембранных гликопротеинах эритроцитов, образуя неоантиген, являющийся иммуногенным для индивида.

Вследствие этого на комплекс препарат-гликопротеин образуются антитела, которые и вызывают лизис эритроцитов, что сопровождается развитием анемии (рисунок 5.4). Отмена препарата приводит к восстановлению количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови.

При трансфузиях несовместимой по системе АВ0 крови развивается комплемент-зависимый лизис эритроцитов

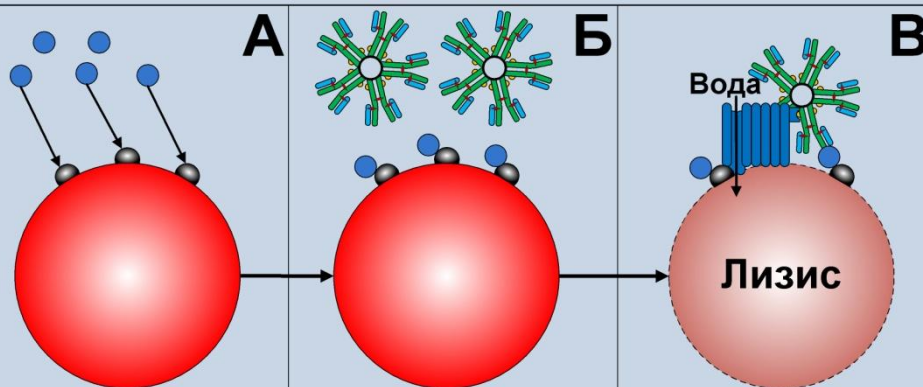


Условные обозначения:



Рисунок 5.3. Механизм разрушения эритроцитов при трансфузионных реакциях. Переливание несовместимой по системе АВ0 крови приводит к развитию комплемент-зависимого лизиса эритроцитов. Имеющиеся у реципиента антитела класса IgM к А или В антигенам мембраны эритроцитов, связываясь с этими антигенами, запускают активацию системы комплемента по классическому пути. Формирующийся в результате активации комплемента мембрано-атакующий комплекс перфорирует цитоплазматическую мембрану эритроцита, что приводит к его лизису.

Лекарственные препараты могут индуцировать иммуноопосредованный лизис эритроцитов



Условные обозначения:

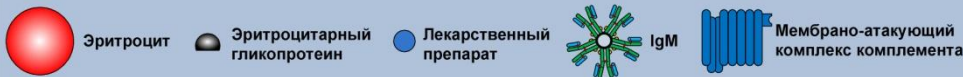


Рисунок 5.4. Механизм разрушения эритроцитов при лекарственной иммунной анемии. Лекарственный препарат после попадания в кровь связывается с определенными гликопротеинами на поверхности эритроцитов (А). Сформировавшийся комплекс гликопротеин-препарат является иммуногенным соединением, на которое вырабатываются иммуноглобулины (Б). Связывание антител с комплексом гликопротеин-препарат активирует комплемент по классическому пути; формирующийся мембрано-атакующий комплекс комплемента вызывает лизис эритроцита (В).

ГЛАВА 6. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 3 ТИПА

Гиперчувствительность 3 типа опосредована развитием воспаления в местах формирования или оседания **иммунных комплексов** – комплексов антигенов, связанных с антителами.

6.1. Механизмы элиминации иммунных комплексов из организма

После связывания растворимых антигенов с антителами формируются иммунные комплексы. Данные комплексы впоследствии поглощаются макрофагами печени и селезенки и подвергаются деградации в фаголизосомах ([рисунок 6.1](#)).

Для поддержания иммунных комплексов в растворимом состоянии требуется комплемент, который предотвращает формирование слишком крупных агрегатов антигенов и антител, преципитирующих в крови и оседающих в сосудистую стенку ([рисунок 6.2](#)). Кроме того, у приматов комплемент облегчает транспорт иммунных комплексов до печени и селезенки. Связавшиеся с комплементом иммунные комплексы адсорбируются на мембранах эритроцитов, которые экспрессируют рецепторы для комплемента. Эритроциты, с адсорбированными на них иммунными комплексами, по кровеносным сосудам транспортируются в печень и селезенку, где иммунные комплексы захватываются макрофагами, распознающими Fc-фрагменты иммуноглобулинов и опсонизирующие фрагменты комплемента (например, C3b).

6.2. Условия и механизмы развития гиперчувствительности 3 типа

Гиперчувствительность 3 типа может развиваться в

ответ на попадание в организм больших количеств водорастворимых антигенов, стимулирующих выработку IgM и IgG. Местное (внутрикожное, подкожное или внутримышечное) введение водорастворимого антигена или его вдыхание также может приводить к развитию гиперчувствительности 3 типа.

Одним из ключевых факторов, способствующих оседанию иммунных комплексов в сосудистой стенке, является транзитный дефицит комплемента. Запас комплемента в сыворотке крови ограничен. При формировании большого количества иммунных комплексов его запасов не хватает для того, чтобы сольубилизовать (поддерживать в растворимом состоянии) все иммунные комплексы. Дефицит комплемента также приводит к снижению эффективности доставки иммунных комплексов к макрофагам печени и селезенки. Вследствие этого они оседают в сосудистой стенке ([рисунок 6.2б](#)).

Наличие иммунных комплексов в сосудистой стенке индуцирует развитие воспалительного процесса – васкулита. Воспаление развивается, с одной стороны, из-за активации комплемента, модулирующего воспаление за счет анафилоксинов (C3a, C4a, C5a), с другой стороны, из-за миграции и деградации моноцитов, макрофагов и гранулоцитов.

Иммунные комплексы могут образовываться не только в кровеносном русле. Внутримышечное, подкожное и внутрикожное введение антигена или его вдыхание также может приводить к формированию иммунных комплексов. В этом случае к уже депонированному в ткани антигену мигрируют сывороточные антитела, формируются иммунные комплексы, и развивается местное воспаление ([рисунок 6.3](#)).

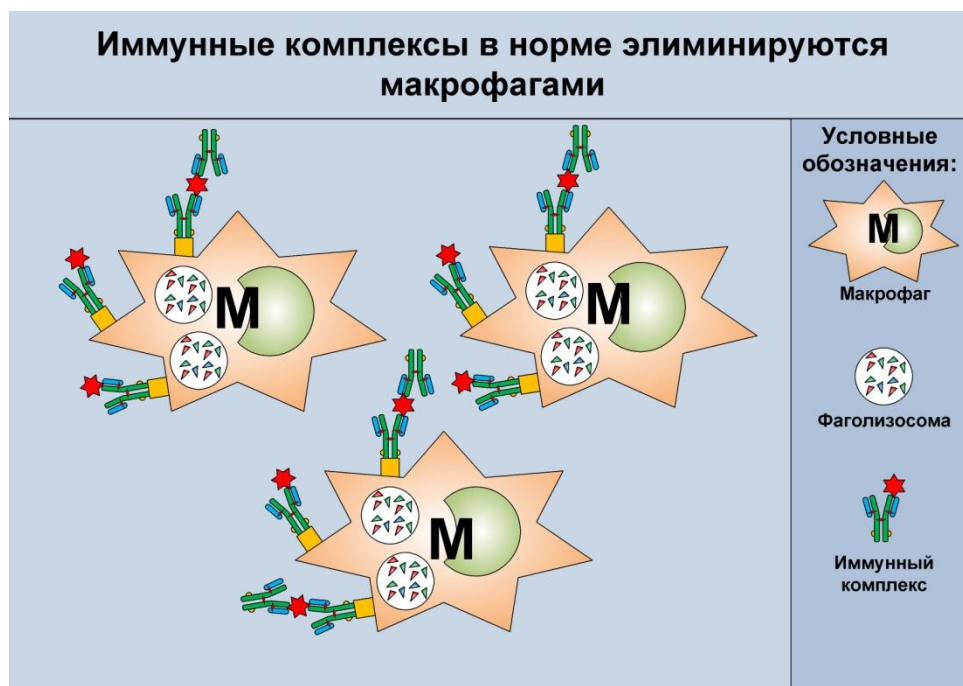


Рисунок 6.1. Элиминация иммунных комплексов макрофагами. В организме человека иммунные комплексы поглощаются и перевариваются преимущественно селезеночными макрофагами и макрофагами печени. Иммунные комплексы, содержащие комплемент, утилизируются быстрее.

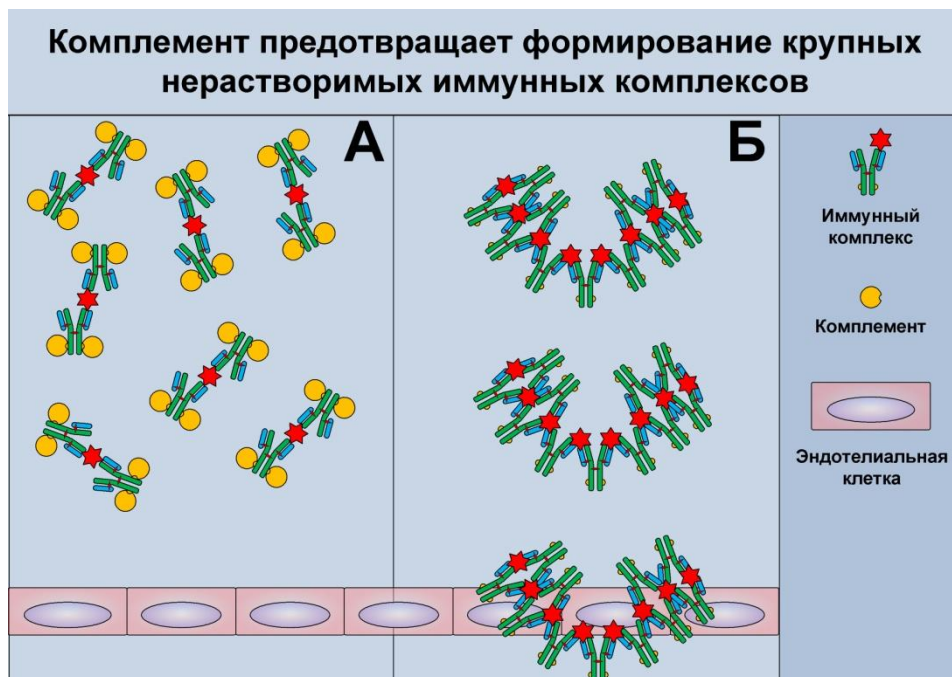


Рисунок 6.2. Преципитация иммунных комплексов при дефиците комплемента. Комплемент поддерживает иммунные комплексы в растворимом состоянии, не позволяя формироваться большим высокомолекулярным соединениям. За счет этого иммунные комплексы остаются в циркуляции и в конечном итоге доставляются в селезенку и печень, где поглощаются макрофагами (А). При дефиците комплемента образуются высокомолекулярные комплексы антигенов и антител, преципитирующие в крови и оседающие в сосудистую стенку (Б).

6.3. Сывороточная болезнь и реакция Артюса

После терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний с помощью сывороточных препаратов, особенно гетерологичных (полученных от животных, а не человека), может развиваться сывороточная болезнь или реакция Артюса.

Сывороточная болезнь

Данное состояние характеризуется генерализованным васкулитом, что обусловлено оседанием иммунных комплексов в сосудистой стенке. Почечные клубочки (гломерулы) являются первичной мишенью для оседания иммунных комплексов, что объясняется повышенным гидродинамическим давлением и наличием фенестрированного эпителия в капиллярах гломерул.

Сывороточная болезнь развивается как осложнение терапии инфекционных или наследуемых заболеваний (например, гемофилии) с помощью сывороточных препаратов. Проблема в том, что применяемые для терапии сыворотки, особенно полученные от животных (гетерологичные сыворотки), содержат множество балластных белков, обладающих высокой иммуногенностью. Как следствие, в организме реципиента развивается иммунный ответ на эти белки, что ведет к образованию иммунных комплексов. При образовании большого количества иммунных комплексов развивается дефицит комплемента, что обуславливает их оседание в сосудистой стенке, приводящее к васкулиту.

Сывороточная болезнь может развиваться даже после однократного введения сыворотки в организм.

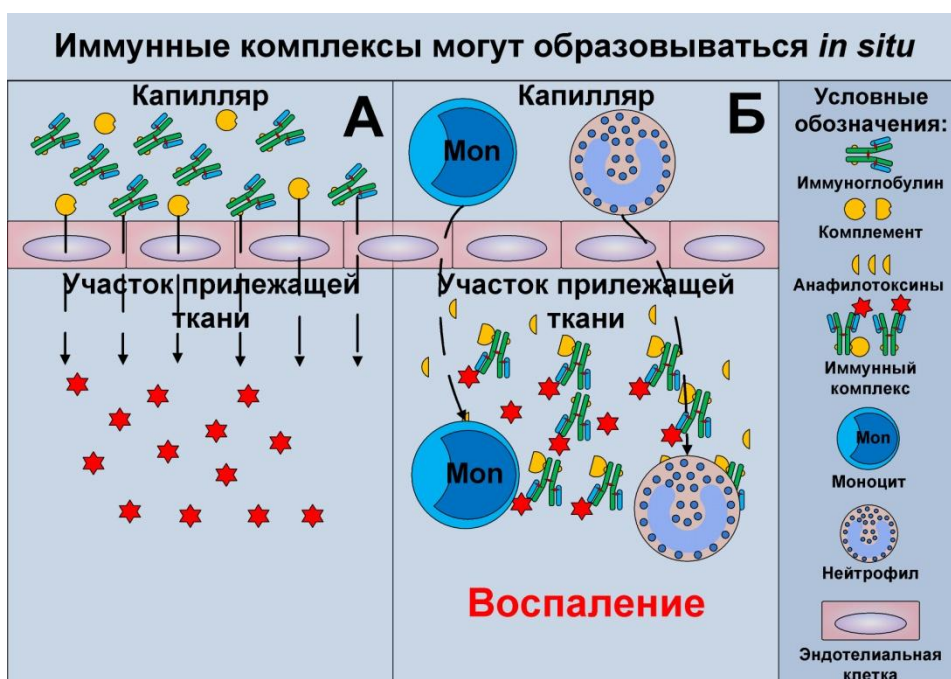


Рисунок 6.3. Развитие воспаления в местах формирования иммунных комплексов. При попадании антигенов в ткани сенсibilизированного организма, к антигену из крови мигрируют антитела и комплемент (А). Сформировавшиеся иммунные комплексы запускают активацию комплемента по классическому пути, в ходе которой образуются анафилотоксины. Далее анафилотоксины способствуют миграции в ткань моноцитов и нейтрофилов, в результате развивается воспалительная реакция (Б).

Это объясняется длительным периодом выведения антигена, за который успевает развиться иммунный ответ ([рисунок 6.4](#)). Сформировавшиеся на 7-10 сутки антитела связывают оставшийся в крови антиген, формирующиеся иммунные комплексы оседают в сосудистой стенке, что сопровождается ее воспалением. Сывороточная болезнь является самолимитирующим заболеванием, так как количество инициирующего ее развитие антигена ограничено. Постепенно иммунные комплексы выводятся из организма, что сопровождается улучшением состояния пациента.

Реакция Артюса

Реакцией Артюса называют острую местную воспалительную реакцию, развивающуюся в ответ на внутрикожное, подкожное или внутримышечное введение антигена. Реакция Артюса развивается только в предварительно сенсибилизированном организме (организме, имеющем IgG к вводимому антигену) и может инициироваться даже небольшими дозами антигена.

При данной реакции содержащиеся в сыворотке антитела класса IgG мигрируют к депонированному в ткани антигену, образуя иммунные комплексы *in situ*. Сформировавшиеся иммунные комплексы

инициируют местное воспаление ([рисунок 6.3](#)). Реакция Артюса развивается через несколько часов после введения антигена.

6.4. «Легкое фермера» и «легкое голубевода»

Иммунные комплексы могут формироваться и на поверхности альвеол, что приводит к развитию альвеолита. «Легкое фермера» и «легкое голубевода» являются примерами экзогенного аллергического альвеолита. Данные состояния развиваются в ответ на вдыхание спор актиномицетов или плесневых грибов. Споры могут присутствовать в заплесневелом сене или продуктах жизнедеятельности птиц.

Попадая в сенсибилизированный организм, антигены актиномицетов и плесневых грибов образуют комплексы с IgG, мигрирующими из крови на поверхность альвеол. Иммунные комплексы индуцируют развитие воспаления ([рисунок 6.3](#)).

Развитие экзогенных аллергических альвеолитов кроме гиперчувствительности 3 типа обусловлено также и гиперчувствительностью 4 типа, поэтому при гистологическом исследовании обнаруживаются гранулемы. Заболевания характеризуются хроническим течением, обусловленным наличием гранулематозного воспаления при продолжающейся экспозиции антигена.



Рисунок 6.4. Развитие нефрита и артериита при сывороточной болезни обусловлено появлением иммунных комплексов. После первого введения пациенту сывороточных препаратов примерно на 5-7 сутки появляются антитела против содержащихся в сыворотке антигенов. Связывание антител с присутствующим в большом количестве антигеном приводит к формированию большого количества иммунных комплексов и истощению комплемента. Как следствие, иммунные комплексы, не солюбилизируемые комплементом, оседают в стенках капилляров и почечных клубочков, вызывая их воспаление. Постепенно симптомы идут на убыль, так как количество антигена снижается.

ГЛАВА 7. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 4 ТИПА

Гиперчувствительность 4 типа, в отличие от других типов гиперчувствительности, развивается без участия антител. После контакта с антигеном сенсибилизированного организма проходит несколько суток до развития клинических проявлений. Поэтому данный тип гиперчувствительности называют **замедленной гиперчувствительностью**.

7.1. Механизмы развития и варианты гиперчувствительности 4 типа

Развитие замедленной гиперчувствительности полностью опосредовано клеточными реакциями и не требует участия антител. Ведущая роль при этом отводится антиген-специфичным CD4⁺ Т-лимфоцитам и макрофагам. В месте попадания антигена Т-хелперы и макрофаги продуцируют цитокины, обеспечивающие развитие воспаления и клеточной инфильтрации ткани ([рисунок 7.1](#)).

Различают 3 варианта замедленной гиперчувствительности: **контактная, туберкулиновая и гранулематозная** ([таблица 7.1](#)). Вариант гиперчувствительности во многом определяется химической природой антигена. Контактная гиперчувствительность развивается, как правило, при попадании в организм липофильных **гаптенов** (неиммуногенных антигенов – неспособных самостоятельно вызвать иммунный ответ), водорастворимые иммуногены, наоборот, будут вызывать развитие гиперчувствительности туберкулинового типа. При неспособности макрофагов разрушить поглощенный антиген развивается гранулематозная гиперчувствительность.

7.2. Контактная гиперчувствительность

Контактная гиперчувствительность характеризу-

ется воспалением кожи в месте проникновения антигена. В качестве антигенов часто выступают синтетические соединения, в состав которых входят хром, никель, кобальт, динитрохлорбензол и др., являющиеся гаптенами, которые не могут самостоятельно вызвать иммунный ответ. Как правило, данные антигены являются липофильными, что позволяет им проникать в эпидермис.

После первого попадания в эпидермис гаптен связывается с белком-носителем организма, образуя неоантиген, обладающий иммуногенностью. Образовавшийся комплекс гаптен-белок поглощается клетками Лангерганса (дендритными клетками кожи), процессируется и презентруется в комплексе с молекулами МНС2. Клетки Лангерганса мигрируют в ближайший лимфоузел, где с их поверхности комплекс рМНС распознается специфическими CD4⁺ Т-лимфоцитами. Распознавшие комплекс рМНС Т-хелперы активируются, тем самым заканчивается процесс сенсибилизации организма, длящийся обычно от 10 до 14 суток ([рисунок 7.2а](#)).

При повторном попадании такого же гаптена в эпидермис происходит формирование аналогичного комплекса гаптен-белок, который вновь захватывается дендритными клетками. Презентированный дендритными клетками комплекс рМНС распознается активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами, которые начинают выделять провоспалительные цитокины, стимулирующие миграцию моноцитов, макрофагов и других Т-лимфоцитов в место проникновения антигена ([рисунок 7.2б](#)). Клинически данный процесс проявляется воспалением и наличием уплотнения в области контакта с антигеном. Максимальный ответ наблюдается через 48-72 часа после вторичного контакта, в дальнейшем по мере деградации комплексов

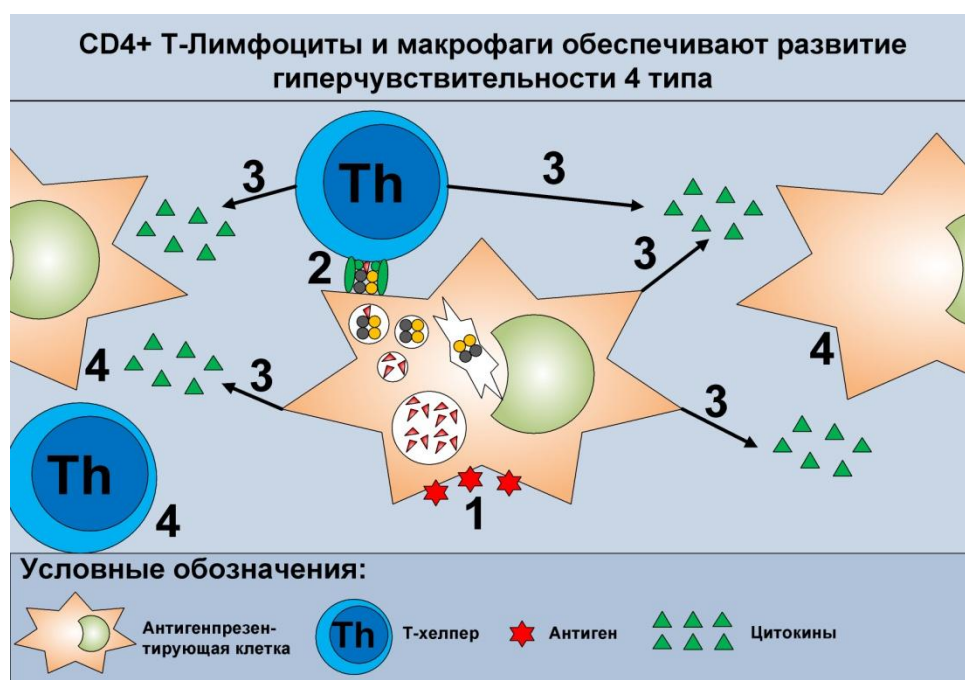


Рисунок 7.1. Общая схема развития гиперчувствительности 4 типа. Антиген поглощается, процессируется и презентуется АПК (1). Презентированный антиген распознается Т-хелперным лимфоцитом (2). Активированные антигеном Т-хелперы и активированные Т-хелперами АПК продуцируют провоспалительные цитокины (3). Цитокины вызывают миграцию макрофагов и Т-хелперов в место нахождения антигена, развивается воспаление (4).

	Природа антигенов	Время развития максимальной реакции	Механизм развития
Контактная гиперчувствительность	Липофильные гаптены	48-72 часа	Инициация воспалительной реакции, инфильтрация моноцитами и Т-лимфоцитами
Туберкулиновая гиперчувствительность	Водорастворимые иммуногены	48-72 часа	Инициация воспалительной реакции, инфильтрация моноцитами и Т-лимфоцитами
Гранулематозная гиперчувствительность	Антигены внутримакрофагальных паразитов	21-28 суток	Формирование клеточного конгломерата из эпителиоидных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов

Таблица 7.1. Варианты гиперчувствительности 4 (замедленного) типа.

гаптен-белок, наблюдается снижение воспалительной реакции.

7.3. Гиперчувствительность туберкулинового типа

В ответ на введение некоторых водорастворимых белков может развиваться гиперчувствительность туберкулинового типа. Впервые такой ответ наблюдали при введении пациентам туберкулина – фильтрата бульонной культуры *Mycobacterium tuberculosis* (отсюда и название данного варианта гиперчувствительности). Содержащиеся в туберкулине белки при внутрикожном введении вызывают формирование клеточного инфильтрата в месте инъекции.

В сенсibilизированном организме активированные CD4⁺ Т-лимфоциты распознают презентированный на поверхности дендритных клеток и макрофагов введенный водорастворимый антиген в форме комплекса рМНС. Распознав антиген, CD4⁺ Т-лимфоциты и активированные ими макрофаги начинают продуцировать провоспалительные цитокины, обуславливающие миграцию в место инъекции моноцитов и других Т-лимфоцитов ([рисунок 7.1](#)). Максимальная реакция развивается через 48-72 часа после введения антигена.

Применение кожных проб в диагностике инфекционных заболеваний

Некоторые водорастворимые бактериальные антигены применяют для постановки кожных проб. Целью постановки кожных проб является оценка наличия клеточного иммунитета к отдельным бактериальным антигенам. Обнаружение выраженной воспалительной реакции в месте введения антигена при кожной пробе косвенно свидетельствует о недавнем пребывании возбудителя в организме.

На сегодняшний день в практическом здравоохранении применяется кожная диагностика туберкулеза (проба Манту с туберкулином или проба с

препаратом «Диаскинтест»), бруцеллеза, туляремии и др. Инфильтрация кожи после внутрикожного введения бактериальных антигенов наступает в результате развития гиперчувствительности туберкулинового типа. Кожные тесты можно использовать с двумя целями: в качестве средства диагностики инфекционных заболеваний и в качестве инструмента для оценки эффективности вакцинации.

7.4. Гранулематозная гиперчувствительность

Данный вариант замедленной гиперчувствительности также характеризуется развитием лимфоцитарно-макрофагальной реакции. При этом обязательным условием для развития гранулематозной гиперчувствительности является наличие активированных антиген-специфичных CD4⁺ Т-лимфоцитов и длительное пребывание антигена внутри макрофагов.

В отличие от контактной и туберкулиновой гиперчувствительности, гранулематозная развивается значительно дольше: на формирование гранулемы требуется не менее 3-4 недель. Сама **гранулема** представляет собой клеточный конгломерат из эпителиоидных клеток, моноцитов, макрофагов, лимфоцитов ([рисунок 3.1](#)). Это защитная реакция организма в ответ на антигены, которые не получается разрушить с помощью имеющихся у иммунной системы средств. Роль гранулемы заключается в ограничении возбудителя и поврежденных инфекцией участков тканей от здоровых тканей организма.

Роль гранулематозной гиперчувствительности в патогенезе инфекционных заболеваний

При ряде инфекционных заболеваний развитие гранулематозной гиперчувствительности и, как следствие, формирование гранулем является ключевым элементом патогенеза. Она развивается в случаях, когда возбудитель способен к внутримакрофа-

гальному существованию. Например, возбудитель туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis*.

Формирование гранул приводит к потере участков ткани (где непосредственно формируется гранулема). Возможно также повреждение тканей,

находящихся в непосредственной близости от гранулемы. Помимо этого, вырабатываемый моноцитами и макрофагами фактор некроза опухоли альфа (TNFα) обуславливает развитие лихорадки и кахексии.

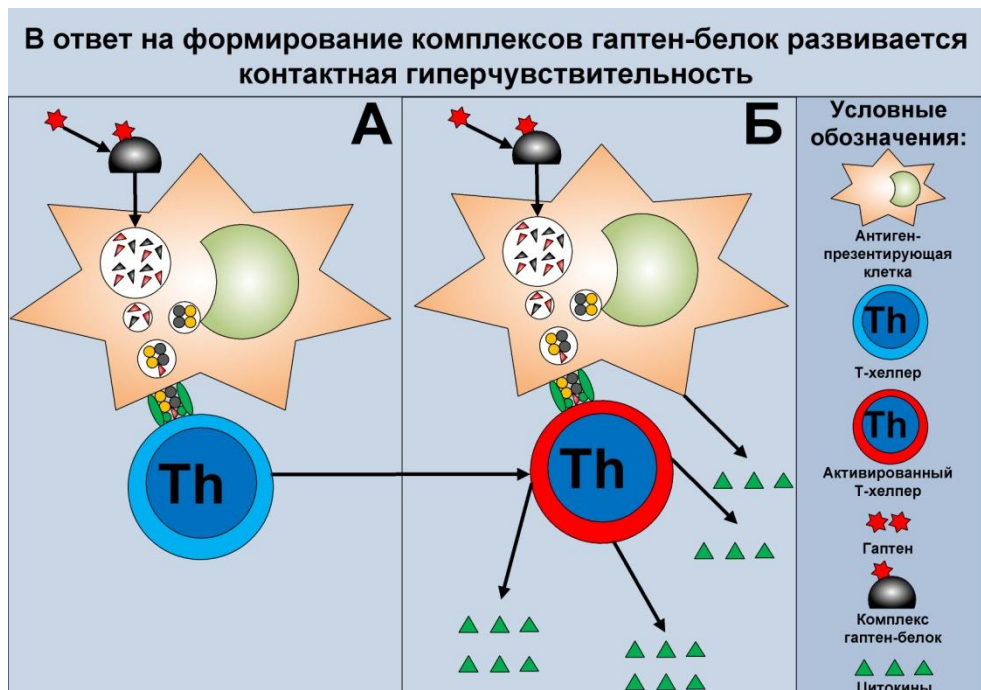


Рисунок 7.2. Механизм развития контактной гиперчувствительности. Гаптен, попавший в кожу, связывается с собственным белком организма. Образовавшийся комплекс гаптен-белок поглощается APC, процессируется и презентуется Т-хелперным лимфоцитам. Т-хелпер активируется (**А**). При повторном попадании в кожу такого же гаптена формируется аналогичный комплекс гаптен-белок. Презентированные на поверхности APC пептиды распознаются активированными Т-хелперами. В результате Т-хелпер и активированная им APC продуцируют провоспалительные цитокины, развивается воспаление (**Б**).

ГЛАВА 8. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕКОТОРЫХ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Развитие иммунопатологических заболеваний обусловлено развитием реакций гиперчувствительности. Иммунный ответ при этом зачастую направлен против собственных антигенов организма. В патогенез одного заболевания могут вносить вклад сразу несколько типов реакций гиперчувствительности. Например, поражения при системной красной волчанке обусловлены развитием реакций гиперчувствительности 2 и 3 типов.

8.1. Острая ревматическая лихорадка и постстрептококковый гломерулонефрит

После перенесенной стрептококковой инфекции слизистых оболочек или кожи, вызванной *Streptococcus pyogenes*, могут развиваться 2 иммунопатологических состояния: ревматическая лихорадка и гломерулонефрит.

Острая ревматическая лихорадка

Данное состояние обусловлено появлением перекрестно-реагирующих с тканями организма антител. Изначально антитела вырабатываются против поверхностного белка М *S. pyogenes*, однако данные антитела способны также связываться с эпитопами соединительной и нервной тканей (рисунок 8.1). Антитела, связавшиеся с антигенами тканей организма, опосредуют их повреждение по механизму гиперчувствительности 2 типа: инициации воспаления за счет активации комплемента и дегрануляции фагоцитарных клеток. Воспаление клапанов сердца может сопровождаться отложением фибрина на створках, что в дальнейшем приводит к их деформации и развитию приобретенного порока сердца и, как

следствие, сердечной недостаточности.

Ревматическая лихорадка характеризуется воспалением всех слоев сердечной мышцы и крупных суставов. Помимо этого могут поражаться мозг, кожа, серозные оболочки. Обычно данное состояние развивается через 2-4 недели после стрептококкового тонзиллита, что примерно совпадает со временем максимального иммунного ответа на антигены *Streptococcus pyogenes*.

Постстрептококковый гломерулонефрит

Streptococcus pyogenes является одной из самых частых причин развития постинфекционного гломерулонефрита. В данной патологии преобладают повреждения, опосредованные гиперчувствительностью 3 типа: причиной воспаления гломерул являются осевшие иммунные комплексы. Считается, что на базальной мембране почечных клубочков оседают комплексы, преимущественно содержащие 2 стрептококковых антигена: пирогенный токсин В и стрептококковый рецептор плазмينا. Наличие иммунных комплексов на базальной мембране гломерул инициирует развитие их воспаления за счет активации комплемента и дегрануляции мигрировавших к базальной мембране макрофагов и гранулоцитов (рисунок 8.2).

8.2. Системная красная волчанка (systemic lupus erythematosus – SLE)

SLE – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся повреждением многих органов и тканей (почек, суставов, нервной системы, кожи). Причины развития заболевания на сегодняшний день неизвестны, однако отмечено, что гораздо чаще им страдают женщины. При этом выявлены опреде-

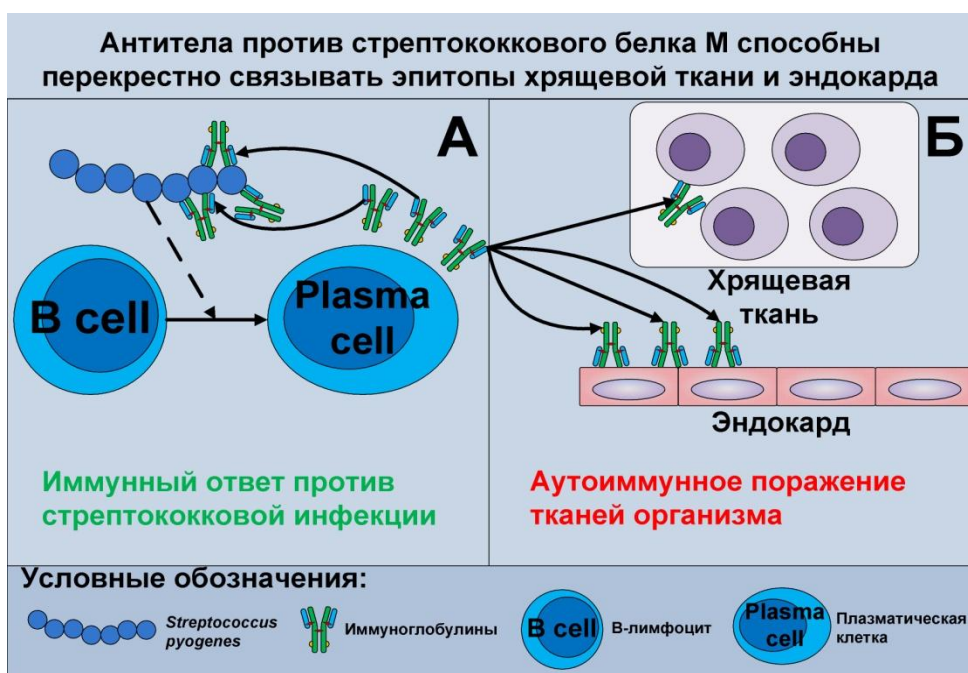


Рисунок 8.1. Механизм развития острой ревматической лихорадки. После инфицирования организма *Streptococcus pyogenes* развивается иммунный ответ на многочисленные стрептококковые антигены, в том числе на белок М (А). Формирующиеся против белка М антитела могут перекрестно связываться с эпитопами хрящевой ткани, эндокарда и других тканей организма. Вследствие этого развивается иммуноопосредованное воспаление данных тканей (Б).

ленные гаплотипы MHC, повышающие риск развития SLE.

Развитие SLE обусловлено гиперчувствительностью 2 и 3 типов. Аутоантитела образуются вследствие срыва механизмов ауто толерантности. При этом антитела образуются сразу против нескольких антигенов. Периодическое ухудшение симптоматики обусловлено появлением аутоантител против новых эпитопов и антигенов (механизм, известный как «epitope spreading» – см. 2.1. Причины развития аутоиммунного ответа). Характерным признаком SLE является обнаружение **антиядерных антител** (гетерогенная группа антител, направленная против различных ядерных компонентов).

Связывание аутоантител с антигенами собственных тканей приводит к воспалению последних (гиперчувствительность 2 типа). По мере прогрессирования заболевания и разрушения клеток и тканей организма, появляются новые эпитопы, доступные для распознавания клетками иммунной системы (рисунок 8.3). Это может приводить к появлению новых антител и усилению симптоматики SLE. При длительно продолжающемся разрушении тканей образуется большое количество иммунных комплексов, что в конечном итоге приводит к перегрузке системы фагоцитирующих мононуклеаров, ответственных за их элиминацию. Как следствие иммунные комплексы откладываются в сосудистой стенке и на базальной мембране почечных клубочков, приводя к развитию васкулита и гломерулонефрита соответственно (гиперчувствительность 3 типа).

8.3. Рассеянный склероз (multiple sclerosis – MS)

MS – аутоиммунное заболевание, характеризующиеся иммуноопосредованным разрушением миелиновой оболочки, окружающей нервные волокна. Точные причины развития MS, как и большинства аутоиммунных заболеваний, на сегодняшний день не известны. Возможно, что одними из таких причин являются инфицирование некоторыми вирусами (например, герпесвирусом человека 6 типа), черепно-мозговые травмы или инфекционно-воспалительная патология центральной нервной системы, сопровождающиеся увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Так или иначе, происходит срыв толерантности к отдельным белкам миелиновой оболочки, что приводит к развитию CD4⁺ опосредованного иммунного ответа. Сенсибилизированные CD4⁺ Т-лимфоциты мигрируют в центральную нервную систему, где после распознавания ранее презентированных миелиновых белков, инициируют развитие воспалительной реакции, усугубляющейся последующей миграцией в очаг моноцитов и макрофагов. В результате развития лимфоцитарно-моноцитарной воспалительной реакции (гиперчувствительность 4 типа) происходит разрушение миелина и апоптоз глиальных клеток. Разрушение миелиновых оболочек будет сопровождаться нарушением проводимости нервных импульсов через демиелинизированные волокна, что проявляется различной неврологической симптоматикой.

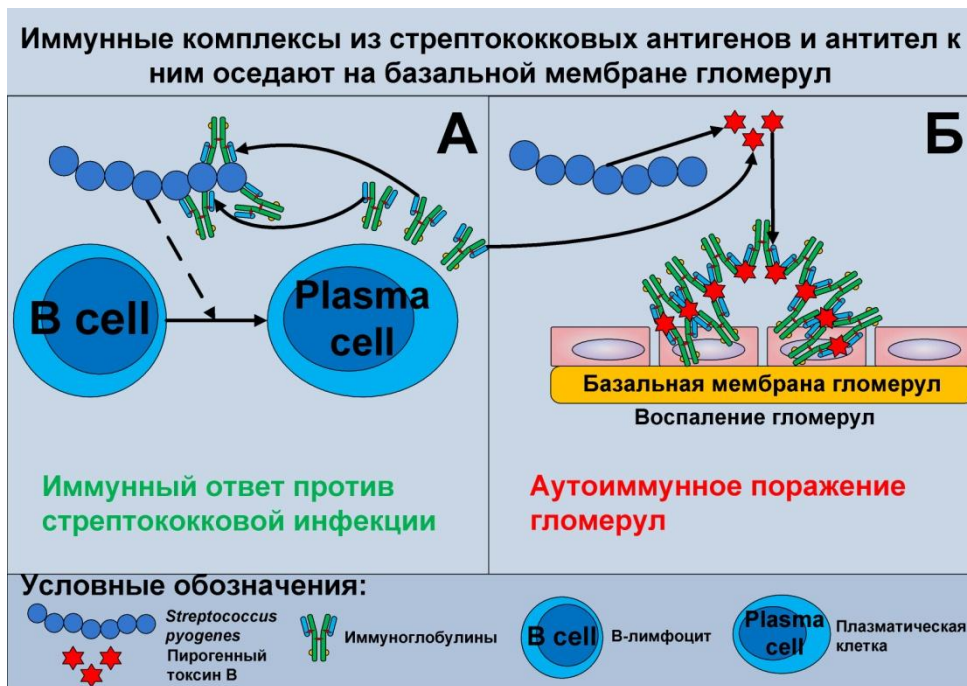


Рисунок 8.2. Механизм развития постстрептококкового гломерулонефрита. После инфицирования организма *Streptococcus pyogenes* развивается иммунный ответ на многочисленные стрептококковые антигены, в том числе на стрептококковый рецептор плазмينا и секретлируемый белок – пирогенный токсин В (А). Сформированные против данных антигенов антитела и сами антигены формируют иммунные комплексы, способные оседать на базальной мембране гломерул, особенно при дефиците компонента, и индуцировать развитие воспаления (Б).

По мере прогрессирования системной красной волчанки отмечается появление антител к новым эпитопам



Рисунок 8.3. Переключение иммунного ответа на новые эпитопы при системной красной волчанке. По мере прогрессирования заболевания появляются антитела против новых эпитопов, высвобождающихся в процессе иммуноопосредованной деструкции клеток организма.

ГЛАВА 9. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Недостаточное функционирование тех или иных компонентов иммунной системы может приводить к катастрофическим последствиям, вплоть до гибели организма. Иммунодефицитные состояния на сегодняшний день развиваются у все большего количества людей. Этому есть несколько объяснений, с одной стороны, блага цивилизации и успехи современной медицины привели к снижению влияния естественного отбора на человека, с другой стороны, люди сознательно и бессознательно применяют различные иммуносупрессивные препараты. Значительное число иммунодефицитов развивается из-за инфицирования вирусом иммунодефицита человека, вирусами из семейства *Herpesviridae* (например, вирус Эпштейна-Барр) и другими вирусами.

9.1. Механизмы развития первичных и вторичных иммунодефицитов

По причине и времени развития все иммунодефициты принято делить на 2 группы: первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные). Первичные иммунодефициты развиваются в результате генетических нарушений, сопровождающихся недостаточным функционированием тех или иных компонентов иммунной системы. Мутации генов, как правило, происходят еще во время внутриутробного развития, поэтому проявляться данная группа иммунодефицитов начинает вскоре после рождения (отсюда и название врожденные).

Выделяют несколько групп первичных иммунодефицитов:

- В-клеточный иммунодефицит;
- Т-клеточный иммунодефицит;

- генетические дефекты фагоцитоза;
- генетические дефекты белков системы комплемента.

Вторичные иммунодефициты обусловлены угнетением отдельных компонентов иммунной системы под действием различных факторов. Данные иммунодефициты могут развиваться в любой момент жизни индивидуума. При этом не наблюдается генетических нарушений, а иммунодефицит может быть обратимым. Причинами развития вторичных иммунодефицитов являются:

- инфекционные агенты (вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна-Барр и др.)
- лекарственные препараты (препараты глюкокортикоидов, цитостатики, некоторые антибиотики и др.)
- недостаточное питание
- стресс (во многом за счет повышения уровня кортизола)

9.2. Принципы коррекции первичных и вторичных иммунодефицитов

Возможности для коррекции первичных иммунодефицитов весьма ограничены. Например, при недостатке иммуноглобулинов (дисглобулинемиях или агаммаглобулинемиях) коррекция осуществляется с помощью заместительной терапии: введения донорского иммуноглобулина.

Коррекция вторичных иммунодефицитов осуществляется путем устранения вызвавшей данный иммунодефицит причины: лечением инфекционного заболевания, устранением стрессового фактора, нормализацией диеты, отменой иммуносупрессивного препарата и т.д.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Определение иммунологической аутоотолерантности.
2. Назовите центральные и периферические механизмы формирования аутоотолерантности.
3. Определение и примеры иммунопривилегированных тканей.
4. Причины и механизмы, приводящие к срыву иммунологической толерантности и развитию аутоиммунного ответа.
5. Иммуноопосредованные механизмы, приводящие к повреждению органов и тканей при аутоиммунных заболеваниях.
6. Типы гиперчувствительности по классификации Джелла и Кумбса.
7. Определение аллергена, гаптена и сенсибилизации.
8. Иммунологические и патогенетические механизмы развития гиперчувствительности 1 типа.
9. Механизмы развития анафилактического шока и бронхиальной астмы.
10. Специфическая гипосенсибилизация организма.
11. Иммунологические и патогенетические механизмы развития гиперчувствительности 2 типа.
12. Антигены эритроцитов человека и базальной мембраны.
13. Механизмы повреждения клеток и внеклеточного матрикса при гиперчувствительности 2 типа.
14. Механизмы развития трансфузионных реакций и резус-конфликта.
15. Механизм развития лекарственной иммунной гемолитической анемии.
16. Механизмы элиминации иммунных комплексов из организма человека.
17. Роль комплемента в элиминации иммунных комплексов из организма человека.
18. Условия и механизмы развития гиперчувствительности 3 типа.
19. Механизмы развития сывороточной болезни, реакции Артюса и экзогенного аллергического альвеолита.
20. Варианты гиперчувствительности замедленного типа.
21. Механизмы развития отдельных вариантов гиперчувствительности замедленного типа.
22. Применение кожных проб с антигенами в диагностике инфекционных заболеваний.
23. Механизм формирования эпителиоидно-клеточной гранулемы и ее роль в защите организма от микробов.
24. Механизмы развития ревматической лихорадки и постстрептококкового гломерулонефрита.
25. Механизмы развития системной красной волчанки.
26. Механизм развития рассеянного склероза.
27. Причины и механизмы развития первичных и вторичных иммунодефицитов.
28. Принципы коррекции первичных и вторичных иммунодефицитов.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт / Пер. с английского. - М.: Логосфера, 2007 - 568 с.: ил.
2. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология. / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто / Пер. с английского. – 2 изд., испр. – М.: БИНОМ, 2009 - 320 с.: ил.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.
4. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
5. Зорников, Д.Л. Основы противоинойфекционной иммунологии/ Д.Л. Зорников, Н.В. Литусов / Екатеринбург, Изд-во УГМУ, 2016. – 34 с.
6. Thao Doan. Immunology (Lippincott's illustrated reviews) – 2nd ed. / D. Thao, R. Melvold, S. Viselli, C. Waltenbaugh / Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2013.
7. Parham Peter. The immune system. 3rd edition / P. Parham / Garland Science. 2009.

Учебное издание
Зорников Данила Леонидович
Литусов Николай Васильевич
Новоселов Алексей Владимирович

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

